

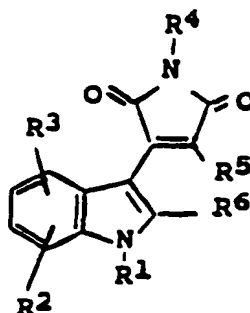


BE

<p>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>5</sup> : C07D 403/14, A61K 31/40 C07D 413/14, 403/04, 417/14 C07D 401/14, 453/02 C07H 19/04</p>	<p style="font-weight: bold;">A1</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 91/13071</b></p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 5. September 1991 (05.09.91)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP91/00330</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 22. Februar 1991 (22.02.91)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: P 40 05 969.3      26. Februar 1990 (26.02.90)      DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BOEHRINGER MANNHEIM GMBH [DE/DE]; Sandhoferstr. 116, D-6800 Mannheim 31 (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : TSAKLAKIDIS, Christos [GR/DE]; Karlsruhe Str. 22/6, D-6940 Weinheim (DE). SCHULTZ, Michael [DE/DE]; Otto-Beck-Str. 14, D-6800 Mannheim 1 (DE). HAAG, Rainer [DE/DE]; Stahlbühlring 1, D-6802 Ladenburg (DE). SCHEUER, Werner [DE/DE]; Barbarastr. 49, D-8122 Penzberg (DE). RUSSMANN, Eberhard [DE/DE]; Sindelsdorferstr. 73A, D-8122 Penzberg (DE).</p>		
<p>(74) Anwälte: WEBER, Manfred usw. ; Boehringer Mannheim GmbH, Sandhoferstr. 116, D-6800 Mannheim 31 (DE).</p> <p>(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), AU, BE (europäisches Patent), CA, CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FI, FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), HU, IT (europäisches Patent), JP, KR, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), NO, SE (europäisches Patent), SU, US.</p> <p>Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</p>		

(54) Title: NOVEL TRISUBSTITUTED PYRROLS, PROCESS FOR THEIR PRODUCTION AND MEDICAMENTS CONTAINING THESE COMPOUNDS

(54) Bezeichnung: NEUE TRISUBSTITUIERTE PYRROLE, VERFAHREN ZUR IHRER HERSTELLUNG SOWIE ARZNEIMITTEL, DIE DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTEN



(I)

**(57) Abstract**

Compounds of the formula (I) in which the substituents R<sup>1</sup> - R<sup>6</sup> have the significance set out in the claims, process for their production and medicaments containing these compounds for the treatment of immune and allergic diseases.

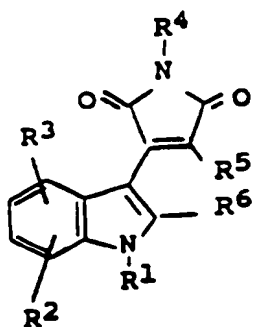
**(57) Zusammenfassung**

Verbindungen der Formel (I), worin die Substituenten R<sup>1</sup> - R<sup>6</sup> die in den Ansprüchen angegebene Bedeutung haben, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie Arzneimittel, die diese Verbindungen enthalten, zur Behandlung von Immunerkrankungen und allergischen Erkrankungen.

**Neue trisubstituierte Pyrrole, Verfahren zur ihrer Herstellung  
sowie Arzneimittel, die diese Verbindungen enthalten**

---

Die vorliegende Erfindung betrifft neue trisubstituierte  
Pyrrolderivate der allgemeinen Formel I



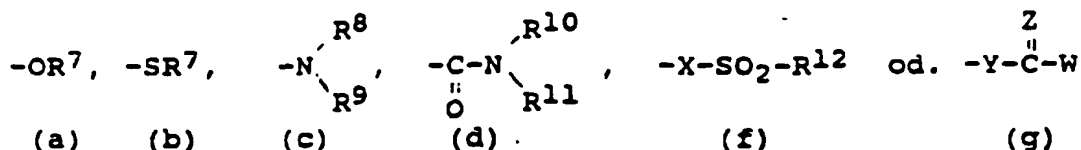
(I)

worin

R<sup>1</sup> Wasserstoff, Acyl, einen gegebenenfalls acylierten Kohlenhydratrest, einen gesättigten oder ungesättigten, geradkettigen oder verzweigten, unsubstituierten oder ein- oder mehrfach, bevorzugt ein- bis dreifach, substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> aliphatischen Rest bedeutet,

wobei die Substituenten

Halogen, Cyano, Azido, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Carboxy, Alkoxycarbonyl, Amidino, Isothiocyanato, Dimethylphosphonyl, gegebenenfalls substituiertes C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl, gegebenenfalls substituiertes Hetaryl oder eine Gruppe der Formel



bedeuten,

$R^2$  und  $R^3$  gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, Halogen, Alkyl, Hydroxy, Methylendioxy, Alkoxy, Aryloxy, Haloalkyl, Nitro, Amino, Acylamino, Monoalkylamino, Dialkylamino, Acyloxy, Carboxy, Alkoxycarbonyl, Alkylthio, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Arylalkyloxy, Aminocarbonyl, Mono- oder Diaminocarbonyl oder Cyano bedeuten,

$R^4$  einen gegebenenfalls durch Hydroxy- oder Alkoxylgruppen substituierten  $C_3$ - $C_7$ -Cyloalkylrest, einen gegebenenfalls substituierten Arylrest, einen gegebenenfalls substituierten Hetarylrest, Cyano, Amidino, Aminocarbonylamino, einen Rest der Formel  $-OR^7$  oder,  $-NR^8R^9$  bedeutet, oder die gleiche Bedeutung wie  $R^1$  mit der Ausnahme der Bedeutung Wasserstoff besitzt,

$R^5$  eine carbocyclische oder heterocyclische aromatische Gruppe bedeutet,

$R^6$  Wasserstoff, Alkyl, Aryl, Arylalkyl, Hydroxyalkyl, Haloalkyl, Aminoalkyl, Monoalkylaminoalkyl, Dialkylaminoalkyl, Acylaminoalkyl, Alkylsulfonylaminoalkyl, Arylsulfonylaminoalkyl, Mercaptoalkyl, Alkylthioalkyl, Carboxyalkyl, Alkoxycarbonylalkyl, Aminocarbonylalkyl, Alkylthio oder Alkylsulfinyl;

$R^7$  Wasserstoff, einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest, einen gegebenenfalls substituierten  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkylrest, einen Arylalkylrest, einen Hetarylalkylrest, Alkoxycarbonylalkyl, Carboxyalkyl, Acyl, Thioalkyl, Mercaptoalkyl, Hydroxyalkyl oder Alkoxyalkyl bedeutet,

$R^8$  und  $R^9$  gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, Alkyl, Aryl, Hetaryl oder Acyl bedeuten, oder zusammen mit dem Stickstoff einen gesättigten oder ungesättigten drei- bis siebengliedrigen Ring bilden können, der noch weitere Heteroatome enthalten kann und gegebenenfalls substituiert ist,

R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, Alkyl, Aryl oder Hetaryl bedeuten, oder zusammen mit dem Stickstoff einen drei- bis sieben-gliedrigen Ring bilden können, der gegebenenfalls substituiert ist und weitere Heteroatome enthalten kann,

R<sup>12</sup> Alkyl oder Aryl bedeutet,

X = NH oder O,

Y = NH oder S

Z = NH, S oder O und

W = Amino, Alkylamino, Dialkylamino oder Alkylthio bedeutet, mit der Bedingung, daß

a) R<sup>4</sup> nicht die Methylgruppe bedeutet, wenn R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>6</sup> Wasserstoff und R<sup>5</sup> 3-Indolyl oder (6-Hydroxy)-3-indolyl oder R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> Wasserstoff, R<sup>6</sup> Methyl und R<sup>5</sup> (2-Methyl)-3-indolyl sowie R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> Wasserstoff, R<sup>6</sup> Phenyl und R<sup>5</sup> (2-Phenyl)-3-indolyl bedeutet,

b) R<sup>4</sup> nicht die Benzylgruppe bedeutet, wenn R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>6</sup> Wasserstoff, R<sup>5</sup> 3-Indolyl bedeutet und

c) R<sup>4</sup> nicht die Benzyloxymethylgruppe bedeutet,

sowie pharmakologisch unbedenkliche Salze von sauren oder basischen Verbindungen der allgemeinen Formel I.

Die durch "Disclaimer" ausgeschlossenen Verbindungen sind bekannt aus

zu a) Steglich, W., Tetrahedron 44 (10), 2887 (1988)

zu b) Bergman I.; Pelcman, B, Tetrahedron Lett., 28 (38) 4441 (1987)

zu c) Kaneko, T; Wong, H; Okamoto, K.T.; Clardy, I., Tetrahedron Lett., 26 (34), 4015 (1985)

Im Rahmen der Erfindung bedeutet in allen Fällen

Alkyl allein oder in Kombination eine geradkettige oder verzweigte C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkylgruppe, wie Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Isobutyl, tert. Butyl, Amyl, Isoamyl,

Hexyl und Heptyl, insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl und Butyl,

- Alkoxy** eine C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkoxygruppe, wie Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, tert. Butoxy und Pentoxy, insbesondere Methoxy, Ethoxy, Isopropoxy, Butoxy und tert. Butoxy,
- Acyl** einen geradkettigen oder verzweigten C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkan-carbonsäurerest wie Formyl, Acetyl, Propionyl, Isopropionyl, Butyryl, Isobutyryl, Pentanoyl, Hexanoyl und Heptanoyl insbesondere Formyl, Acetyl, Propionyl und Butyryl oder einen aromatischen oder heteroaromatischen Säurerest, wie Benzoyl, Picoloyl und Oxazoloyl,
- Halogen** Fluor, Chlor und Brom,
- Aryl** allein oder in Kombination die Phenylgruppe, die gegebenenfalls einen oder mehrere, vorzugsweise 1-3 Substituenten tragen kann, wie Halogen, z.B. Fluor, Chlor, Brom, Alkyl, Hydroxy, Alkoxy, Benzyloxy, Haloalkyl, Nitro, Amino, Acylamino, Mono- oder Dialkylamino, Cyan, Methylendioxy, Alkylthio, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- oder Dialkylaminocarbonyl und Cyano.
- Hetaryl** eine aromatische 5- oder 6-gliedrige heterocyclische Gruppe, die gewünschtenfalls einen ankondensierten Benzolring enthält, wie Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Thienyl, Oxazolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Tetrazolyl, Thiazolyl, Benzothienyl, Benzothiazolyl, Indolyl, Benzimidazolyl, Indazolyl, Benzotriazolyl, Furanyl, insbesondere Imidazolyl, Furanyl, Thienyl, Pyridyl, Indolyl und Benzimidazolyl; der substituierte Hetarylrest trägt einen oder mehrere, vorzugsweise 1-3 Substituenten wie Halogen, z.B. Chlor, Brom, Fluor, Alkyl, Hydroxy, Alkoxy, Haloalkyl, Nitro, Amino, Acylamino, Mono- oder Dialkylamino und Cyan,
- Haloalkyl** einen Alkylrest, der ein oder mehrere Halogenatome, wie Chlor, Brom, Fluor trägt, wobei die Reste Chlor-methyl und Trifluormethyl bevorzugt sind,

**C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl** Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, insbesondere Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl; der gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituierte C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkylrest trägt in der Regel 1-3 Substituenten aus der Gruppe Hydroxy oder Alkoxy.

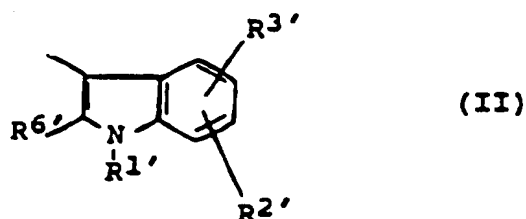
Der Kohlenhydratrest von R<sup>1</sup> bedeutet Glucopyranosyl, Manopyranosyl oder Ribofuranosyl, insbesondere Glucopyranosyl. Der C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> aliphatische Rest von R<sup>1</sup> bedeutet vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert. Butyl, Isoamyl, Isohexyl, n-Hexyl, n-Octyl, n-Decyl, Allyl, Methallyl, Isopentenyl, n-Hexenyl, n-Decenyl, Proparyl, Butinyl, n-Hexinyl, n-Decinyl, insbesondere Methyl, Ethyl, Isobutyl, Isohexyl, n-Decyl, Allyl, Methallyl Isopentenyl und Propargyl.

Drei- bis siebengliedrige Ringe, die R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> bzw. R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> zusammen mit dem Stickstoff, an dem sie gebunden sind, bilden können, sind vorzugsweise der Aziridin-, der Pyrrolidin- und der Piperidinring, insbesondere der Pyrrolidinring. Die Heteroatome, die die Ringe enthalten können, sind Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff. Es sind hierunter Ringe wie z.B. Piperazin, Morphin und Thiomorpholin zu verstehen. Substituenten der vorstehend genannten Ringe sind insbesondere C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> Alkyl und C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> Alkoxygruppen, wie z.B. Methyl, Ethyl oder Propyl oder Methoxy, Ethoxy oder Propoxy.

Eine carbocyclische aromatische Gruppe R<sup>5</sup> ist mono- oder polycyclisch, vorzugsweise Phenyl oder Naphthyl, und unsubstituiert oder substituiert, z.B. durch einen oder mehrere, vorzugsweise 1-3 Substituenten aus der Gruppe von Halogen, Alkyl, Hydroxy, Alkoxy, Haloalkyl, Nitro, Amino, Acylamino, Mono- oder Dialkylamino, Alkylthio, Alkylsulfinyl und Alkylsulfonyl. Beispiele

von solchen carbocyclischen aromatischen Gruppen sind Phenyl, 2-, 3- oder 4-Chlorphenyl, 3-Bromphenyl, 2- oder 3-Methylphenyl, 2,5-Dimethylphenyl, 4-Methoxyphenyl, 2- oder 3-Trifluormethylphenyl, 2-, 3- oder 4-Nitrophenyl, 3- oder 4-Aminophenyl, 4-Methylthiophenyl, 4-Methylsulfinylphenyl, 4-Methylsulfonylphenyl und 1- oder 2-Napththyl.

Eine heterocyclische aromatische Gruppe  $R^5$  kann eine 5- oder 6-gliedrige heterocyclische aromatische Gruppe sein, die gewünschtenfalls einen ankondensierten Benzolring enthält und unsubstituiert oder substituiert ist, z.B. mit einem oder mehreren, vorzugsweise 1-3 Substituenten aus der Gruppe von Halogen, Alkyl, Hydroxy, Alkoxy, Haloalkyl, Nitro, Amino, Acylamino, Mono- oder Dialkylamino, Alkylthio, Alkylsulfinyl und Alkylsulfonyl. Falls die heterocyclische aromatische Gruppe 3-Indolyl ist, kann diese Gruppe eine solche der Formel II



sein,

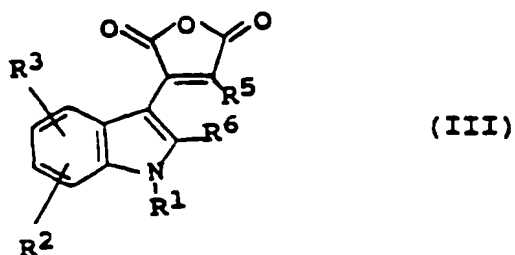
worin  $R^{1'}$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^{3'}$  und  $R^{6'}$  eine der Bedeutungen von  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  und  $R^6$  in Formel I haben.

Beispiele von heterocyclischen aromatischen Gruppen  $R^5$  sind 2- oder 3-Thienyl, 3-Benzothienyl, 1-Methyl-2-pyrrolyl, 1-Benzimidazolyl, 3-Indolyl, 1- oder 2-Methyl-3-indolyl, 1-Methoxymethyl-3-indolyl, 1-(1-Methoxyethyl)-3-indolyl, 1-(2-Hydroxypropyl)-3-indolyl, 1-(4-Hydroxybutyl)-3-indolyl, 1-[1-(2-Hydroxyethylthio)ethyl]-3-indolyl, 1-[1-(2-Mercaptoethylthio)ethyl]-3-indolyl, 1-(1-Phenylthioethyl)-3-indolyl,

1-[1-(Carboxymethylthio)ethyl]-3-indolyl und 1-Benzyl-3-indolyl, 1-Indolyl, (3-Dimethylaminomethyl)-1-indolyl, 1-Indazolyl, 1-Benzotriazolyl, 1-Pyrrolyl, 1-Imidazolyl, 1-Triazolyl und 1-Tetrazolyl.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I können dargestellt werden, indem man

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel III,



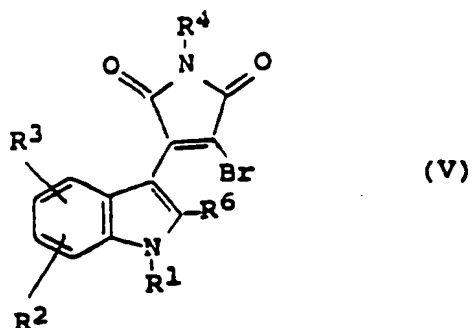
in der  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$  und  $R^6$  die oben genannten Bedeutungen besitzen, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IV oder IVa,



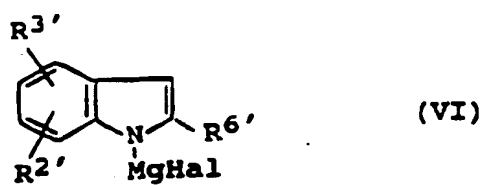
in der  $R^4$  die oben genannten Bedeutungen besitzt und " $A^-$ " ein Säureanion wie Chlorid, Bromid, Carbonat, Sulfat oder Acetat bedeutet, umgesetzt, oder

b) für den Fall, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel V,





in der  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  und  $R^6$  die oben genannten Bedeutungen besitzen, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VI,



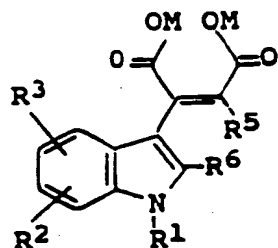
in der  $R^{2'}$ ,  $R^{3'}$  und  $R^{6'}$  die oben genannten Bedeutungen besitzen und "Hal", Halogen, wie Chlor, Brom oder Jod bedeutet, umgesetzt, oder

- c) eine Verbindung der allgemeinen Formel V mit einem Alkalimetallderivat einer der oben genannten heterocyclischen Gruppen umgesetzt, oder
- d) bei einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R^1$  Wasserstoff bedeutet, den Stickstoff entsprechend substituiert, oder
- e) bei einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R^4$  Wasserstoff ist, den Stickstoff entsprechend, substituiert,

- f) erwünschtenfalls einen in einer Verbindung der Formel I vorhandenen reaktiven Substituenten funktionell umwandelt und
- g) erwünschtenfalls eine saure bzw. basische Verbindung der allgemeinen Formel I mit einer Base bzw. Säure in ein pharmazeutisch verwendbares Salz überführt.

Verbindungen der allgemeinen Formel III können dargestellt werden, indem man

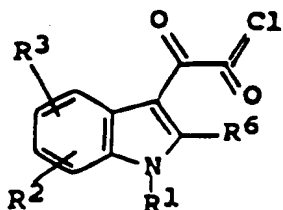
- h) eine Verbindung der allgemeinen Formel VII,



(VII)

in der R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> die oben genannten Bedeutungen besitzen und "M" ein Alkalimetall bedeutet, mit einer konzentrierten Mineralsäure zur Reaktion bringt, oder

- i) eine Verbindung der allgemeinen Formel VIII,



(VIII)

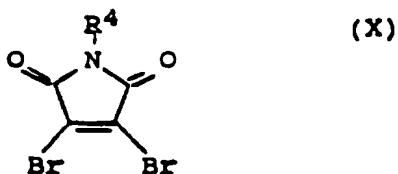
in der  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  und  $R^6$  die oben genannten Bedeutungen besitzen mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IX,



in der  $R^5$  die oben genannten Bedeutungen besitzt,

umsetzt.

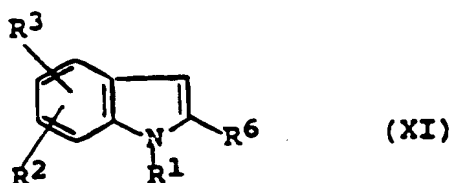
Verbindungen der allgemeinen Formel V können hergestellt werden, indem eine Verbindung der allgemeinen Formel VI, in der  $R^{2'}$ ,  $R^{3'}$  und  $R^{6'}$  die gleiche Bedeutung wie  $R^2$ ,  $R^3$  und  $R^6$  in der Formel V besitzen, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel X,



in der  $R^4$  die obengenannten Bedeutungen besitzt, umgesetzt wird.

Verbindungen der allgemeinen Formel VII sind aus einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R^4$  Methyl oder Ethyl bedeutet, durch alkalische Hydrolyse erhältlich.

Verbindungen der allgemeinen Formel VIII können in an sich bekannter Weise hergestellt werden, indem man ein Indol der allgemeinen Formel XI,



in der R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>6</sup> die oben genannten Bedeutungen besitzen mit Oxalylchlorid umgesetzt.

Verbindungen der allgemeinen Formel X lassen sich in an sich bekannter Weise durch Alkylierung von 3,4-Dibrommaleinimid mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XII,



in der R<sup>4</sup> die oben genannten Bedeutungen besitzt und "Abg" eine Abgangsgruppe aus der Gruppe der Halogene, wie Chlor, Brom oder Jod oder aus der Gruppe der Sulfonsäureester wie Tosylat, Mesylat oder Triflat bedeutet.

Die Umsetzung einer Verbindung der Formel III mit einer Verbindung der Formel IV oder IVa erfolgt in an sich bekannter Weise 1)2)3) entweder dadurch, daß man die beiden Reaktionspartner zwischen 100°C und 250°C, bevorzugt bei 180°C zur Reaktion bringt, oder in einem inerten Lösungsmittel wie Pyridin, Methylenchlorid, Chloroform oder Dimethylformamid, mit oder ohne Zusatz einer tert. Stickstoffbase wie Triethylamin und bei einer Temperatur zwischen Raumtemperatur und Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels.

- 1) B.W. Larner, A.T. Peters, J. Chem. Soc., 680 (1952)
- 2) S. Ohki, T. Nayasaka, Chem. Pharm. Bull., 19, 545 (1971)
- 3) M. Aeberli, H. Erlenmeyer, Helv. chim. Acta, 31, 470 (1948)

Die Grignard-Reaktion zwischen einer Verbindung der Formel V bzw. X und einer solchen der Formel VI kann man in an sich bekannter Weise durchführen, z.B. in einem inerten

Lösungsmittel wie Benzol, Toluol, Tetrahydrofuran oder Ether und bei einer Temperatur zwischen Raumtemperatur und Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches. Zweckmässigerweise wird eine Verbindung der Formel VI in situ ausgehend von Indol oder einem substituierten Indol und einem geeigneten Alkylmagnesiumhalogenid, wie Methylmagnesiumbromid oder -jodid in an sich bekannter Weise hergestellt.

Die Durchführung der Reaktion einer Verbindung der Formel V mit dem Alkalimetallderivat einer der oben genannten heterocyclischen aromatischen Gruppen erfolgt nach herkömmlichen Methoden in einem inerten Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran, Ether oder Dimethylformamid und bei einer Temperatur zwischen Raumtemperatur und Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches, vorzugsweise bei 50°C. Das verwendete Alkalimetallderivat wird vorzugsweise in situ aus einer der obengenannten aromatischen heterocyclischen Gruppen und einem Alkalimetallhydrid, vorzugsweise Natriumhydrid erzeugt.

Die N-Substitution einer Verbindung der Formel I, in der R<sup>1</sup> Wasserstoff bedeutet, nach Variante d) kann man in an sich für die N<sup>1</sup>-Substitution von Indolen bekannter Weise durchführen. Eine Hydroxyalkylgruppe R<sup>1</sup> kann z.B. in eine Verbindung der Formel I, in der R<sup>1</sup> Wasserstoff ist, dadurch eingeführt werden, daß man zuerst eine solche Verbindung in ein Alkalimetallderivat, z.B. Natriumderivat mittels Natriumhydrid, überführt, und dann das erhaltene Derivat mit einem die Hydroxyalkylgruppe erzeugende Mittel, z.B. einem Alkylenoxid, wie Propylenoxid oder Ethylenoxid behandelt. Eine Alkoxyalkylgruppe R<sup>1</sup> kann man

durch Behandlung einer Verbindung der Formel I, in der R<sup>1</sup> Wasserstoff ist, mit einem geeigneten Dialkylacetal in Gegenwart einer Säure, z.B. p-Toluolsulfonsäure bei erhöhter Temperatur einführen. Weiter kann eine Verbindung der Formel I, in der R<sup>1</sup> Wasserstoff bedeutet, mit einem Alkyl-, einem Arylalkyl- oder einem Hetarylalkylhalogenid in Gegenwart einer Base zu einer Verbindung der Formel I, in der R<sup>1</sup> Alkyl oder durch Aryl oder Hetaryl substituiertes Alkyl bedeutet, umgesetzt werden.

Die N- Substitution einer Verbindung der Formel I, in der R<sup>4</sup> Wasserstoff bedeutet, nach Variante e) kann man in an sich bekannter Weise für die N<sup>1</sup>-Substitution von Maleinimiden durchführen z.B. kann man eine Verbindung der Formel I, in der R<sup>4</sup> Wasserstoff ist, in einem inerten Lösungsmittel wie Dimethylformamid mittels einer Base aus der Gruppe der Alkalimetallcarbonate oder -hydroxide, wie Kaliumcarbonat oder Natriumhydroxid in das entsprechende Alkalimetallderivat, wie Kalium- oder Natriumderivat überführen, und dieses nach Wunsch

i) mit einem Alkyl-, Arylalkyl- oder Hetarylalkylhalogenid zu einer Verbindung der Formel I, in der R<sup>4</sup> Alkyl oder durch Aryl oder Hetaryl substituiertes Alkyl bedeutet, umsetzen, oder

ii) mit einem Alkylhalogenid, das einen Oxiranring enthält, wie z.B. Epichlorhydrin zu einer Zwischenverbindung der Formel I, in der R<sup>4</sup> einen durch einen Oxiranring substituierten Alkylrest bedeutet, umsetzen, und nach Öffnung des Oxiranringes mit z.B. Mineralsäuren, Ammoniak, Mono- oder Dialkylaminen, Alkoholen oder Merkaptanen zu Verbindungen der Formel I, in der R<sup>4</sup> einen durch zwei der Gruppen Hydroxy, Alkoxy, Monoalkylamino, Dialkylamino und Alkylthio disubstituierten Alkylrest bedeutet, gelangen.

Die funktionellen Umwandlungen von Verbindungen der Formel I nach Variante f) lassen sich in an sich bekannter Weise durchführen. Z.B. kann man eine Nitrogruppe zur Aminogruppe reduzieren und letztere dann alkylieren oder acylieren. Eine Aminoalkylgruppe kann alkyliert, acyliert oder sulfonyliert werden. Eine Alkylthio- oder Alkylthioalkylgruppe kann man zur Alkylsulfinyl- bzw. Alkylsulfinylalkylgruppe und letztere gewünschtenfalls zur Alkylsulfonyl- bzw. Alkylsulfonylalkylgruppe oxidieren. Eine Alkoxycarbonylalkylgruppe kann zur Carboxyalkylgruppe verseift werden und letztere dann amidiert oder umgeestert werden. Eine Alkoxyalkylgruppe kann man zu

einer Alkylthioalkyl- oder Arylthioalkylgruppe mittels eines Alkanthiols oder Thiophenols umsetzen. Eine Azidoalkylgruppe kann durch katalytische Hydrierung in eine Aminoalkylgruppe

übergeführt und letztere wiederum funktionellen Modifikationen unterworfen werden. Z.B. kann man eine Aminoalkylgruppe mittels 1,1'-Thiocarbonyldiimidazol in eine Isothiocyanatoalkylgruppe umwandeln. Ferner kann man eine Aminoalkylgruppe in eine Alkylgruppe überführen, die durch einen Rest der Formel (g) substituiert ist, indem man sie, für den Fall, daß  $Y=NH$ ,  $Z=NH$  und  $W=Amino$  bedeutet, mittels 3,5-Dimethylpyrazo-1-Carboxamidin umsetzt, oder für den Fall, daß  $Y=NH$ ,  $Z=NH$  und  $W=Alkylthio$  bedeutet, mittels eines Dialkyl-N-cyandithioiminocarbonats umsetzt.

Eine Alkylcarbonyloxyalkylgruppe kann man zur Hydroxyalkylgruppe verseifen und letztere in an sich bekannter Weise in eine Haloalkyl- oder eine Alkylsulfonyloxyalkylgruppe überführen. Eine Hydroxyalkylgruppe kann man auch in eine Aminoalkylaminoalkylgruppe überführen durch Behandlung mit Trifluormethansulfonsaureanhydrid gefolgt durch Reaktion mit einem geeigneten Diaminoalkan überführen.

Eine Alkylsulfonyloxyalkylgruppe kann beispielsweise in eine Mono-, Di- bzw. Trialkylaminoalkylgruppe mittels eines Mono-, Di- bzw. Trialkylamin, in eine Cyanalkylgruppe mittels eines Alkalimetallcyanids, in eine Alkylthioalkylgruppe mittels eines Alkalimetallalkanthiolats, oder in eine Acylthioalkylgruppe mittels eines Alkalimetallthioacylats umgewandelt werden.

Eine Alkylsulfonyloxyalkylgruppe kann man auch mittels Thioharnstoff in eine Alkylgruppe, die durch einen Rest der Formel (g), in der  $Y=S$ ,  $Z=NH$  und  $W=Amino$  ist, substituiert ist, umwandeln.

Ferner läßt sich eine Cyanalkylgruppe in eine Amidinoalkylgruppe mittels Ammoniak, eine Acylthioalkylgruppe in eine Mercaptoalkylgruppe mittels wässrigem Ammoniak, sowie eine Benzyloxy-arylgruppe in eine Hydroxy-arylgruppe durch Hydrogenolyse umwandeln.

Selbstverständlich haben die obigen Umwandlungen lediglich beispielhaften Charakter und es können andere dem Fachmann bekannte Modifikationen durchgeführt werden.

Die Überführung einer sauren Verbindung der Formel I in ein pharmazeutisch verwendbares Salz nach Variante g) kann durch

Behandlung mit einer geeigneten Base in an sich bekannter Weise durchgeführt werden. Geeignete Salze sind solche die von einer anorganischen Base, z.B. Natrium-, Kalium- oder Calciumsalze,

oder von einer organischen Base, wie Aethylendiamin oder Mono- oder Diäthanolamin, abgeleitet sind. Die Umwandlung einer basischen Verbindung der Formel I in ein pharmazeutisch verwendbares Salz kann durch Behandlung mit einer geeigneten Säure in an sich bekannter Weise bewerkstelligt werden. Geeignete Salze sind solche, die von einer anorganischen Säure, z.B. Hydrochloride, Hydrobromide, Phosphate oder Sulfate, oder von einer organischen Säure, z.B. Acetate, Citrate, Fumarate, Tartrate, Maleate, Methansulfonate oder p-Toluolsulfonate, abgeleitet sind.

Die Herstellung einer Verbindung der Formel III aus einer Verbindung der Formel VII erfolgt in an sich bekannter Weise (W. Steglich, Tetrahedron, 44 (10), 2887). Z.B. kann man eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R<sup>4</sup> Methyl oder Ethyl bedeutet, mittels einer konzentrierten Alkalilauge, wie Natronlauge oder Kalilauge, allein oder in Kombination mit einem Alkohol, wie Methanol, Ethanol oder Propanol, und bei einer Temperatur zwischen Raumtemperatur und Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches in eine Verbindung der Formel VII überführen, und diese mit einer halbkonzentrierten Mineralsäure wie Salzsäure oder Schwefelsäure behandeln.

Die Reaktion einer Verbindung der Formel VIII mit einer Verbindung der Formel IX führt man vorzugsweise in einem inerten Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Dichlorethan oder Ether unter Zusatz eines Säure-bindenden Mittels, zweckmässigerweise einem tertiären Amin, wie einem Trialkylamin, z.B. Triethylamin und bei einer Temperatur zwischen -30°C und 40°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur durch. Die Umsetzung eines Indols der allgemeinen Formel XI mit Oxalylchlorid zu einer Verbindung der Formel VIII erfolgt in an sich bekannter Weise in einem inerten Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Diethylether oder Dimethylformamid und bei einer Temperatur zwischen -20°C und Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches, vorzugsweise bei 0°C. Die



resultierende Verbindung der Formel VIII kann als solche isoliert werden, oder in situ mit einer Verbindung der Formel IX zu einer Verbindung der Formel III umgesetzt werden.

Die Alkylierung von 3,4-Dibrommaleinimid mit einer Verbindung der Formel XII wird in an sich bekannter Weise durchgeführt, daß man 3,4-Dibrommaleinimid mittels einer Base wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, Natrium- oder Kaliumalkoholat, Natrium- oder Kaliumcarbonat oder -Hydrid in einem inerten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Ether, Tetrahydrofuran oder Dimethyl-

formamid und bei einer Temperatur zwischen etwa 0°C und Rückflußtemperatur des verwendeten Lösungsmittels in das Alkalimetallderivat überführt und dieses mit einem Alkylierungsmittel der Formel XII umsetzt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I können auch asymmetrische Kohlenstoffatome enthalten.

Gegenstand der Erfindung sind daher auch Diastereomere, Racemate und die optisch aktiven Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I. Fallen Diastereomere bei der Synthese der erfindungsgemäßen Verbindungen an, so können diese durch Säulenchromatographie in den entsprechenden Racematen getrennt werden.

Die optisch aktiven Verbindungen können aus ihren racemischen Mischungen nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

Basische oder saure racemische Mischungen können z.B. über ihre diastereomeren Salze in die optisch aktiven Formen gespalten werden. Zur Racematspaltung können z.B. Weinsäure, Apfelsäure, Camphersäure, Camphersulfonsäure, Dibenzoylweinsäure, Cinchonin, Phenethylamin, Brucin oder Chinin eingesetzt werden.

Neutrale racemische Gemische lassen sich in die optisch aktiven Formen an chiralen Phasen chromatographisch trennen.

Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R<sup>4</sup> Wasserstoff bedeutet, wurden als Proteinkinase-Inhibitoren beschrieben (EP-A-0328026).

Sie hemmen die Zellproliferation und können in der Behandlung von Immunkrankheiten oder Organtransplantationen eingesetzt werden.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R<sup>4</sup> die weiter oben genannten Bedeutungen besitzt, die Proliferation stimulierter humaner Milzzellen viel stärker und selektiver hemmen als die literatur-bekannten Verbindungen der Formel I, in der R<sup>4</sup> Wasserstoff bedeutet. Daher sind die hier beanspruchten Verbindungen der allgemeinen Formel I in besonderer Weise zur Therapie von Immunerkrankungen sowie bei Organtransplantationen geeignet.

Verbindungen der allgemeinen Formel I hemmen auch die Degranulation von Basophilen Granulozyten, daher können sie in der Therapie von allergischen Erkrankungen Anwendung finden.

Die überlegene Wirkung der vorliegenden Verbindungen kann man z.B. dadurch nachweisen, daß man die Hemmung des Thymidineinbaus in die DNA von stimulierten humanen Milzzellen bestimmt.

Die Pyrrole der Formel I und ihre Salze können als Medikamente verwendet werden, z.B. in Form von pharmazeutischen Präparaten, die man oral, z.B. in Form von Tabletten, Dragées, Hart- oder Weichgelatine kapseln, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen, verabreichen kann. Sie können auch rektal, z.B. in Form von Suppositorien, oder parenteral, z.B. in Form von Injektionslösungen verabreicht werden. Für die Herstellung von pharmazeutischen Präparaten können diese Verbindungen in therapeutisch inerten anorganischen und organischen Träger verarbeitet werden. Beispiele von solchen Trägern für Tabletten, Dragées und Hartgelatine kapseln sind Lactose, Maisstärke oder Derivate davon Talk, Stearinsäure oder dessen Salze. Geeignete Träger für die Herstellung von Lösungen und Sirupen sind Wasser, Polyole, Saccharose, Invertzucker und Glucose. Geeignete Träger

für Injektionslösungen sind Wasser, Alkohole, Polyole, Glycerol und pflanzliche Öle. Geeignete Träger für Suppositorien sind pflanzliche oder gehärtete Öle, Wachse, Fette und halbflüssige Polyole.

Die pharmazeutischen Präparate können auch Konservierungsmittel, Lösungsmittel, Stabilisierungsmittel, Netzmittel, Emulgiermittel, Süßstoffe, Farbstoffe, Geschmacksmittel, Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes, Puffer, Überzugsmittel oder Antioxidantien, sowie gegebenenfalls andere therapeutische Wirkstoffe enthalten.

Wie weiter oben angegeben können die Pyrrole der Formel I und ihre Salze in der Behandlung oder Prophylaxe von Krankheiten speziell von inflammatorischen oder immunologischen Krankheiten verwendet werden. Die Dosierung kann in weiten Bereichen variieren, liegt jedoch im allgemeinen bei oraler Verabreichung an Erwachsenen im Bereich von etwa 5 bis 500 mg/Tag, obwohl letzterer Wert, falls nötig, erhöht werden kann. Die tägliche Dosis kann in einer Einzeldosis oder in mehreren Dosen verabreicht werden.

Im Sinne der Anmeldung sind folgende Verbindungen bevorzugt:

- BV 1. 1-(3-(1-Pyrrolidino)-2-hydroxy-propyl)-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 135°C.
2. 1-(3-(1-Pyrrolidino)-2-hydroxy-propyl)-3,4-bis-(1-(3-(1-pyrrolidino)-2-hydroxy-propyl)-3-indolyl)-maleinimid; Fp. 82°C.
3. 1-(Ethoxycarbonylmethyl)-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 224°C.
4. 1-(Ethoxycarbonylmethyl)-3,4-bis-(1-(ethoxycarbonylmethyl)-3-indolyl)-maleinimid; Fp. 156°C.
5. 1-(1-Hydroxy-cyclohex-4-yl)-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 142° (Zers.)

6. 1-Methyl-3-(5,6-dimethoxy-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid
7. 1-Methyl-3-(5,6-dichlor-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid
8. 1-Propyl-3,4-bis-(5-chlor-3-indolyl)-maleinimid
9. 1-Methyl-3-(4,5-dichlor-3-indolyl)-4-(5,6-dichlor-3-indolyl)-maleinimid
10. 1-Ethyl-3-(5-fluor-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid
11. 1-Methyl-3-(5-hydroxy-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid
12. 1-Methyl-3,4-bis-(5-hydroxy-3-indolyl)-maleinimid
13. 1-Butyl-3,4-bis-(5-hydroxy-3-indolyl)-maleinimid.
14. 1-Propyl-3-(5-benzyloxy-3-indolyl)-4-(5-trifluormethyl-3-indolyl)-maleinimid
15. 1-Methyl-3-(5-trifluormethyl-3-indolyl)-4-(2-methyl-3-indolyl)-maleinimid
16. 1-n-Pentyl-3-(5-nitro-3-indolyl)-4-(2-methyl-3-indolyl)-maleinimid
17. 1-Methyl-3,4-bis-(5-nitro-3-indolyl)-maleinimid
18. 1-Methyl-3,4-bis-(5-amino-3-indolyl)-maleinimid
19. 1-Methyl-3-(5-amino-3-indolyl)-4-(4-chlor-3-indolyl)-maleinimid
20. 1-Methyl-3-(5-amino-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid

21. 1-Methyl-3-(5-acetylamino-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid
22. 1-Methyl-3-(5-methylamino-3-indolyl)-4-(5-dimethylamino-3-indolyl)-maleinimid
23. 1-Methyl-3-(5-acetyloxy-3-indolyl)-4-(5-trifluormethylmaleinimid
24. 1-Cyclopentyl-(5-carboxy-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid
25. 1-Methyl-3,4-bis-(5-ethoxycarbonyl-3-indolyl)-maleinimid
26. 1-Methyl-3-(5-ethoxycarbonyl-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid
27. 1-Methyl-3-(5-ethoxycarbonyl-3-indolyl)-4-(5,6-dichlor-3-indolyl)-maleinimid
28. 1-Ethyl-3-(5-methylthio-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid
29. 1-Methyl-3-(1-(3-amino)propyl-5-methylthio-3-indolyl)-4-(5-methylthio-3-indolyl)-maleinimid
30. 1-Ethyl-3-(5-methylsulfinyl-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid
31. 1-Ethyl-3-(5-methylsulfonyl-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid
32. 1-Methyl-3,4-bis-(5-methylthio-3-indolyl)-maleinimid
33. 1-Methyl-3,4-bis-(5-methylsulfinyl-3-indolyl)-maleinimid

34. 1-Methyl-3,4-bis-(1-(2-hydroxy)propyl-5-methylsulfinyl-3-indolyl)-maleinimid
35. 1-Propionylamino-3-(1-dimethylaminocarbonylmethyl-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid
36. 1-Acetyloxy-3-(1-(1-pyrrolidino)-carbonylmethyl-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid
37. 1-Methyl-3-(1-(3-hydroxy)propyl-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid
38. 1-Methyl-3-(1-(3-methylsulfonyloxy)-propyl-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid
39. 1-Cyclopropyl-3-(1-(prop-2-en-1-yl)-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid
40. 1-tert.-Butyl-3-(1-(4-methyl)-pentyl-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid
41. 1-(3,4-Methylenedioxy)-phenyl-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid
42. 1-Methyl-3-(1-dimethylphosphinylmethyl-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid
43. 1-Propyl-3-(5,6-dichlor-3-indolyl)-4-(2-chlorphenyl)-maleinimid
44. 1-Methyl-3-(4,5-dichlor-3-indolyl)-4-(2,4-dichlorphenyl)-maleinimid
45. 1-Ethyl-3-(5-fluor-indolyl)-4-(4-fluorphenyl)-maleinimid
46. 1-Methyl-3-(5-hydroxy-3-indolyl)-4-(2-methoxyphenyl)-maleinimid

47. 1-Methyl-3-(5-hydroxy-3-indolyl)-4-(3,4-methylenedioxy-phenyl)-maleinimid
48. 1-Methyl-3-(5-methoxy-3-indolyl)-4-(phenyl)-maleinimid
49. 1-n-Butyl-3-(5,6-dimethoxy-3-indolyl)-4-(2,4-dimethoxy-phenyl)-maleinimid
50. 1-Propyl-3-(5-trifluormethyl-3-indolyl)-4-(3,4-methylen-dioxyphenyl)-maleinimid
51. 1-(3-Methyl-hexyl)-3-(3-indolyl)-4-(2-trifluormethyl-phenyl)-maleinimid
52. 1-Cyclopentyl-3-(5-nitro-3-indolyl)-4-(2-chlorphenyl)-maleinimid
53. 1-n-Butyl-3-(3-indolyl)-4-(4-dimethylaminophenyl)-maleinimid
54. 1-Cyclopropyl-3-(5-methylamino-3-indolyl)-4-(1-naphthyl)-maleinimid
55. 1-Isopropyl-3-(1-β-D-glucopyranosid-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid
56. 1-n-Pentyl-3-(5-nitro-3-indolyl)-4-(2-nitrophenyl)-maleinimid
57. 1-Methyl-3-(5-methyl-3-indolyl)-4-(2,4-dimethylphenyl)-maleinimid
58. 1-Methyl-3-(5-chlor-3-indolyl)-4-(4-hydroxyphenyl)-maleinimid
59. 1-n-Hexyl-3-(5,6-dimethoxy-3-indolyl)-4-(4-methylthio-phenyl)-maleinimid

60. 1-n-Hexyl-3-(5,6-dimethoxy-3-indolyl)-4-(4-methylsulfonylphenyl)-maleinimid
61. 1-n-Hexyl-3-(5,6-dimethoxy-3-indolyl)-4-(4-methylsulfinyl)-phenyl)-maleinimid
62. 1-Hydroxy-3-(3-indolyl)-4-(3-bromophenyl)-maleinimid
63. 1-Amidino-3-(3-indolyl)-4-(2,5-dimethylphenyl)-maleinimid
64. 1-Cyclopropyl-3-(1-methyl-3-indolyl)-4-(4-aminophenyl)-maleinimid
65. 1-n-Butyl-3-(1-(3-hydroxypropyl)-3-indolyl)-4-(2,3,6-trichlorophenyl)-maleinimid
66. 1-n-Heptyl-3-(1-(3-guanidinopropyl)-3-indolyl)-4-(2,6-dichlorophenyl)-maleinimid
67. 1-Methyl-3-(1-ethyl-3-indolyl)-4-(1-benzimidazolyl)-maleinimid
68. 1-Cyclopentyl-3-(1-(methoxyethyl)-3-indolyl)-4-(1-indolyl)-maleinimid
69. 1-Isobutyl-3-(1-(1-methoxyethyl)-3-indolyl)-4-(3-thienyl)-maleinimid
70. 1-Methyl-3-(1-(3-aminopropyl)-3-indolyl)-4-(2-furyl)-maleinimid
71. 1-(3-Phenylthio-propyl)-3-(1-methyl-3-indolyl)-4-(2-methyl-3-indolyl)-maleinimid
72. 1-(2-Dimethylaminoethyl)-3-(1-(2,3-epoxypropyl)-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid



73. 1-(2-Dimethylaminoethyl)-3-(1-(2-hydroxy-3-dimethyl-amino-propyl)-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid
74. 1-Isopropyl-3-(1-dimethylaminomethyl-3-indolyl)-4-(2-benzothienyl)-maleinimid
75. 1-Methyl-3-(1-ethyl-3-indolyl)-4-(2-methylthio-3-indolyl)-maleinimid
76. 1-Methyl-3-(1-ethyl-3-indolyl)-4-(2-methylsulfinyl)-3-indolyl)-maleinimid
77. 1-Methyl-3-(1-ethyl-3-indolyl)-4-(2-methylsulfonyl-3-indolyl)-maleinimid
78. 1-Cyclohexyl-3,4-bis-(2-phenyl-3-indolyl)-maleinimid
79. 1-Methyl-3-(1-(9-carboxy-nonyl)-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid
80. 1-Neopentyl-3-(1-(2-Carboxy-ethyl)-3-indolyl)-4-(1-methyl-3-pyrrolyl)-maleinimid
81. 1-Methyl-3-(1-(2-hydroxy-3-azido-propyl)-3-indolyl)-4-(1-(1,2,4-triazolyl))-maleinimid
82. 1-Methyl-3-(1-(2-aziridino)-methyl-3-indolyl)-4-(1-(1,2,4-triazolyl)-maleinimid
83. 1-Isopropyl-3-(3-indolyl)-4-(1-tetrazolyl)-maleinimid
84. 1-Ethyl-3-(1-(2-methyl-propyl)-3-indolyl)-4-(5-methoxy-2-benzofuranyl)-maleinimid
85. 1-(1-Adamanty)-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid;  
Fp. 148°C.

86. 1-Methyl-3-(1-(2-dimethylaminoethyl)-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. 123°C.
87. 1-Methyl-3,4-bis-(1-(2-dimethylaminoethyl)-3-indolyl)-maleinimid, Fp. 160°C.
88. 1-Methyl-3-(1-(4-(3,5-dimethylisoxazolyl)-3-indolyl))-4-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. 258°C.
89. 1-Methyl-3,4-bis-(1-(4-(3,5-dimethylisoxazoloyl)-3-indolyl))-maleinimid, Fp. 248°C.
90. 1-Methyl-3-(1-(4-(3-phenyl-5-methylisoxazoloyl)-3-indolyl))-4-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. 214°C.
91. 1-(3-Hydroxypropyl)-3,4-bis-(1-methyl-3-indolyl)-maleinimid, Fp. 105°C.
92. 1-Methyl-3-(1-(β-D-ribofuranosyl)-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. 130°C (Zers.).
93. 1-Cyclohexyl-3,4-bis-(1-(3-hydroxypropyl)-3-indolyl)-maleinimid, Fp. 114°C.
94. 1-Cyclohexyl-3-(1-(3-hydroxypropyl)-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. 176°C.
95. 1-Cyclohexyl-3-(1-methyl-3-indolyl)-4-(1-(3-hydroxypropyl)-3-indolyl)-maleinimid, Fp. 164°C.
96. 1-Methyl-3,4-bis-(1-(2-carbamoylethyl)-3-indolyl)-maleinimid, Fp. 153°C.
97. 1-Methyl-3-(1-(2-carbamoylethyl)-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. 230°C.
98. 1-Cyclohexyl-3-(1-(2-carbamoylethyl)-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. 188°C.

99. 1-Cyclohexyl-3,4-bis-(1-(2-carbamoyl-ethyl)-3-indolyl)-maleinimid, Fp. 229°C.
100. 1-Cyclohexyl-3-(1-(3-mercaptopropyl)-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. 222°C.
101. 1-Methyl-3-(1-methyl-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. 211°C.
102. 1-Cyclohexyl-3,4-bis-(1-(2,3-dihydroxypropyl)-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. 224°C.
103. 1-Cyclohexyl-3-(1-methyl-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. 170°C.
104. 1-Methyl-3-(1-methyl-3-indolyl)-4-(1-(3-amidiniothiopropyl)-3-indolyl)-maleinimid, Fp. 238°C.
105. 1-Methyl-3-(1-(3-methylaminopropyl)-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimidhydrochlorid, Fp. 218°C.
106. 1-Methyl-3-(1-(3-dimethylaminopropyl)-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimidhydrochlorid, Fp. 170°C.
107. 1-Cyclohexyl-3-(1-(3-amidiniothiopropyl)-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. 137°C.
108. 1-Methyl-3-(1-carbamoylmethyl-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. 198°C.
109. 1-Methyl-3,4-bis-(1-carbamoylmethyl-3-indolyl)-maleinimid, Fp. >250°C.
110. 1-Acetylamino-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. 194°C.
111. 1-Phenyl-3,4-bis-(1-(3-hydroxy-3-(1-pyrrolidino)propyl)-maleinimid, Fp. 163°C.

112. 1-Methyl-3-(3-indolyl)-4-(1-(2,3-dihydroxy-propyl)-3-indolyl)-maleinimid, Fp. 90°C
113. 1-Methyl-3,4-bis-(1-(2,3-dihydroxy-propyl)-3-indolyl)-maleinimid, Fp. 105°C
114. 1-(1-Adamantyl)-3,4-bis-(1-(2,3-dihydroxy-propyl)-3-indolyl)-maleinimid, Fp. 138°C.
115. 1-(1-Adamantyl)-3-(3-indolyl)-4-(1-(2,3-dihydroxy-propyl)-3-indolyl)-maleinimid, Fp. 148°C.
116. 1-Methyl-3-(3-indolyl)-4-(1-(3-azido-propyl)-3-indolyl)-maleinimid, Fp. 190°C (Zers.).
117. 1-(3,4,5-Trimethoxy-phenyl)-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. >250°C.
118. 1-(2,4-dimethoxy-phenyl)-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. >250°C.
119. 1-(4-Hydroxyphenyl)-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. >250°C.
120. 1-(2-Methoxyphenyl)-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. >250°C.
121. 1-Methyl-3-(1-allyl-3-indolyl)-4-(1-(3-amidinothio-propyl)-3-indolyl)-maleinimid, Fp. 146°C.
122. 1-(4-Formylamino-butyl)-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. 110°C (Zers.).
123. 1-Methyl-3-(3-indolyl)-4-(1-(3-amidinothio-propyl)-3-indolyl)-maleinimid, Fp. 160°C.
124. 1-Methyl-3,4-bis-(1-(3-amidinothio-propyl)-3-indolyl)-maleinimid, Fp. >250°C.

125. 1-(2-Thiazolyl)-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid,  
Fp. >250°C.
126. 1-(2-(1,1-dimethoxy)-ethyl)-3,4-bis-(3-indolyl)-  
maleinimid, Fp. 223°C.
127. 1-(2-Mercaptoethyl)-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid,  
Fp. 180°C (Zers.).
128. 1-Methyl-3,4-bis-(1-hydroxypropyl-3-indolyl)-malein-  
imid, Fp. 173°C.
129. 1-Methyl-3-(3-indolyl)-4-(1-hydroxypropyl-3-indolyl)-  
maleinimid, Fp. 208°C.

#### Beispiel 1

##### 1-(1-Ethoxycarbonylethyl)-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid

1.6 g (4.9 mmol) 3,4-Bis-(3-Indolyl)-maleinsäure-Anhydrid (W. Steglich et al., Angew. Chem. Int. Ed., 19, 459, (1980)) und 1.17 g (10 mmol) Alaninethylester Hydrochlorid wurden 4 Stunden auf 180°C erhitzt.

Anschließend wurde die abgekühlte Schmelze mit einem 1/1 Wasser/Ether-Mischung aufgenommen, die Etherphase abgetrennt und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Ethers wurde der Rückstand aus wenig Essigsäureethylester umkristallisiert. Man erhielt 1.4 g 1-(1-Ethoxycarbonylethyl)-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid vom Fp. 238°C.

Analog zum Beispiel 1 wurden hergestellt:

- 1.1 1-Cyanomethyl-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 196°C.
- 1.2 1-Ethyl-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 240-242°C.
- 1.3 1-Butyl-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 193°C.
- 1.4 1-Cyclohexyl-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 170°C.

## Beispiel 2

### 1-(2-Propen-1-yl)-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid

Die Lösung von 1.64 g (5 mmol) 3,4-Bis-(3-Indolyl)-maleinsäureanhydrid, 0.2 g (5 mmol) Allylamin und 10 ml Triethylamin in 50 ml trockenem Dimethylformamid wurde 4 Stunden am Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung im Vakuum zur Trockene eingedampft, der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen und die Methylenchloridlösung mit 0.1 N Salzsäure geschüttelt. Nach Trocknen der Methylenchloridphase über Natriumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels wurde der Rückstand aus Toluol umkristallisiert. Man erhielt 0.9 g 1-(2-Propen-1-yl)-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid vom Fp. 214°C.

Analog zum Beispiel 2 wurden hergestellt:

- 2.1 1-(3-Ethoxycarbonylpropyl)-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 178°C.
- 2.2 1-(2-Ethoxycarbonylethyl)-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 194°C.

- 2.3 1-(2-Propin-1-yl)-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid;  
Fp. 170°C.
- 2.4 1-Carboxymethyl-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 252°
- 2.5 1-Aminocarbonylmethyl-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid;  
Fp. 236°C.
- 2.6 1-(1,4-Dimethyl-pent-1-yl)-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinim;  
Fp. 132°C.
- 2.7 1-Phenyl-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 293°C.
- 2.8 1-(2-(4-Morpholino)-ethyl)-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinim;  
Fp. 168°C.
- 2.9 1-(4-Chlorphenyl)-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid;  
Fp. 265°C (Zers.).
- 2.10 1-(4-Methylphenyl)-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid;  
Fp. >280°C.
- 2.11 1-(4-Methoxyphenyl)-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid;  
Fp. >270°C, .
- 2.12 1-(3,4-Dichlorphenyl)-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid;  
Fp. 134°C.
- 2.13 1-(4-Pyridinyl)-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid;  
Fp. 287°C.
- 2.14 1-(1-Piperidino)-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid;  
Fp. 220°C.
- 2.15 1-(5-Hydroxypentyl)-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid;  
Fp. 180°C.

- 2.16 1-(Carboxy-3-methylthio-prop-1-yl)-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 186°C.
- 2.17 1-Cyclopropyl-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 224°C.
- 2.18 1-(3-Chinuclidino)-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 236°C.
- 2.19 1-(10-Carboxydecyl)-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 124°C
- 2.20 1-Hydroxy-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 192°C
- 2.21 1-Aminocarbonylamino-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 138°C
- 2.22 1-Isopropyl-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 138°C
- 2.23 1-(2-Glucopyranosyl)-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 167°C
- 2.24 1-(4-Dimethylaminophenyl)-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. >250°C
- 2.25 1-(2,3-Dihydroxypropyl)-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 125°C

### Beispiel 3

#### 1-Methyl-3-(1-(2-hydroxy-3-(1-pyrrolidino)-propyl)-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid

- 3.1. 10.2 g (0.03 mol) 1-Methyl-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid (W. Steglich) werden in 90 ml trockenem Dimethylformamid gelöst. Die Lösung wird auf 0°C abgekühlt und mit 0.72 g (0.03 mol) Natriumhydrid versetzt. Man rührt die Reaktionsmischung 10 min bei 0°C weiter und versetzt sie dann mit 6 ml Epichlorhydrin. Danach erhitzt man die



Mischung 1 Stunde bei 50°C, kühlt sie dann ab und versetzt sie mit gesättigter Ammoniumchloridlösung. Die wäßrige Lösung wird mit Essigsäureethylester 3mal extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Man erhält

3.1.a) 3,9 g 1-Methyl-3-(1-(2,3-epoxy-propyl))-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid und

3.1.b) 3,2 g 1-Methyl-3,4-bis-(1-(2,3-epoxy-propyl))-3-indolylmaleinimid

3.2. Die Lösung von 2,3 g (5,8 mmol) der Verbindung 3.1a) und 4 ml Pyrrolidin in 100 ml Ethanol wird 1 Stunde am Rückfluß erhitzt. Anschließend werden das Lösungsmittel und der Überschuß an Pyrrolidin im Vakuum abgezogen und der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt. Laufmittel: Essigsäureethylester. Man erhält 2,2 g 1-Methyl-3-(1-(2-hydroxy-3-(1-pyrrolidino))-propyl)-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid vom Fp. 86°C.

Analog zum Beispiel 3.1 wurden hergestellt:

3.1.1 1-Methyl-3-(1-(3-brompropyl))-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 199°C.

3.1.2 1-Methyl-3-(1-(ethoxycarbonylmethyl))-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 215°C.

3.1.3 1-Methyl-3,4-bis-(1-(ethoxycarbonylmethyl))-3-indolyl)-maleinimid; Fp. 148°C.

3.1.4 1-Methyl-3-(1-(carboxymethyl))-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 201°C.

3.1.5 1-Methyl-3,4-bis-(1-(carboxymethyl)-3-indolyl)-maleinimid; Fp. 99°C.

Analog zu Beispiel 3.2) erhält man aus der Verbindung 3.1b) und Pyrrolidin

1-Methyl-3,4-bis-(1-(2-hydroxy-3-(1-pyrrolidino)-propyl)-3-indolyl)-maleinimid; Fp. 78-80°C.

#### Beispiel 4

##### 1-Methyl-3-(1-(2-hydroxy-3-azido)-propyl)-3-indolyl-4-(3-indolyl)-maleinimid

Die Lösung von 234 mg (3.6 mmol) Natriumazid und 470 mg (1.2 mmol) der Verbindung 3.1.a) in 10 ml DMF wurde 4 Stunden bei 80°C erhitzt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung mit 50 ml Wasser versetzt und die wäßrige Lösung 3mal mit Ether extrahiert. Nach dem Trocknen der vereinigten Ether-Extrakte und Abziehen des Lösungsmittels wurde der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Laufmittel: Essigsäureethylester/Isohexan = 1/1. Man erhielt 300 mg 1-Methyl-3-(1-(2-hydroxy-3-azido)-propyl)-3-indolyl-4-(3-indolyl)-maleinimid vom Fp. 90°C (Zers.).

#### Beispiel 5

##### 1-Methyl-3-(2-methyl-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid

- a) Zu 0.36 g (14.8 mmol) Magnesiumspänen in 10 ml abs. Tetrahydrofuran tropft man bei 45°C die Lösung von 1.1 ml (15 mmol) Ethylbromid in 5 ml abs. Tetrahydrofuran. Nach vollständigem Auflösen des Magnesiums fügt man eine Lösung von 1.95 g (15 mmol) 2-Methyl-indol in 40 ml abs. Tetrahydrofuran hinzu und rührt die Reaktionsmischung 30

min bei 45°C. Anschließend tropft man eine Lösung von 3 g (7.4 mmol) 1-Methyl-3-brom-4-(1-(tert.-butoxycarbonyl)-3-indolyl)-maleinimid (M. Brenner et al., Tetrahydron 44, 2887 (1988)) in 40 ml abs. Tetrahydrofuran zu, erhitzt dann die Reaktionsmischung noch 2 h am Rückfluß und säuert sie mit 20 % Zitronensäure an. Nach dem Verdünnen der Reaktionslösung mit 50 ml Wasser wird die wäßrige Lösung mit Essigsäureethylester extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohproduktes an Kieselgel (Laufmittel:

Essigsäureethylester/n-Heptan = 1/5) erhält man 1.28 g 1-Methyl-3-(1-(tert.-butoxycarbonyl)-3-indolyl)-4-(2-methyl-3-indolyl)-maleinimid vom Fp. 139-142°C (Zers.)

- b) 1.28 g des Produktes 5a) werden in 10 ml Trifluoressigsäure gelöst und 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird dann i.Vak. eingeeengt und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Essigsäureethylester/Isohexan 1/2). Man erhält 0.57 g 1-Methyl-3-(2-methyl-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid vom Fp. 235-240°C (Zers.).

Analog zum Beispiel 5 wurden hergestellt:

- 5.1 1-Methyl-3-(5-chlor-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid;  
Fp. 164°C
- 5.2 1-Methyl-3-(5-methoxy-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid  
Fp. 272°C
- 5.3 1-Methyl-3-(6-chlor-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid;  
Fp. 130°C

Beispiel 61-Amino-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid

1 g (2.26 mmol) 1-(tert.-Butyloxycarbonyl)-amino-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid (Fp. 198°C), hergestellt analog zum Beispiel 2, wird in 150 ml methanolischer Salzsäure gelöst. Man läßt die Lösung 4 Stunden bei Raumtemperatur rühren, gibt sie dann i.Vak. ein und nimmt den Rückstand in Essigsäureethylester auf. Die organische Lösung wird mit gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Man erhält 0.61 g 1-Amino-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid vom Fp. 290-292°C.

Beispiel 71-Acetylamino-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid

Die Suspension von 342 mg (1 mmol) der Verbindung des Beispiels 6 und 0.12 ml Acetanhydrid in 5 ml Essigsäureethylester wird eine Stunde bei 30°C gerührt, so daß eine Lösung entsteht. Die Lösung wird dann noch weitere 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das dabei ausgefallene Reaktionsprodukt wird abgesaugt und mit wenig Essigsäureethylester gewaschen. Man erhält 0.2 g reines 1-Acetylamino-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid vom Fp. 194°C.

Analog zum Beispiel 7 erhält man aus 1-Hydroxy-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid (s. weiter oben) und Acetanhydrid 1-Acetyloxy-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid vom Fp. 204°C

Beispiel 81-Methyl-(1-(2,3-dihydroxy)propyl-3-indolyl)-maleinimid

Zu der Suspension von 240 mg (10 mmol) Natriumhydrid in 30 ml abs. Dimethylformamid tropft man bei Raumtemperatur eine Lösung von 3.4 g (10 mmol) 1-Methyl-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid. Anschließend läßt man die Reaktionsmischung 45 min rühren, erwärmt sie dann auf 50°C und versetzt sie mit 2.9 g (10 mmol) Solektaltosylat in 10 ml abs. Dimethylformamid. Danach läßt man die Reaktionsmischung noch 3 Stunden bei 50°C rühren, kühlt sie

ab und versetzt sie mit 50 ml gesätt. Ammoniumchloridlösung. Die wässrige Lösung wird mit Methylenchlorid extrahiert, die Methylenchloridphase über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. Der Rückstand wird in 50 ml Aceton gelöst und die Lösung mit 10 ml 6 N Salzsäure behandelt. Nach 30 min dampft man die Reaktionslösung ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Essigsäureethylester). Man erhält 1.2 g 1-Methyl-3-(1-(2,3-dihydroxy)propyl-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid vom Fp. 117-120°C.

Analog zum Beispiel 8 wurde hergestellt:

8.1 1-Methyl-3,4-bis-(1-(2,3-dihydroxy)propyl-3-indolyl)-maleinimid; Fp. 110°C.

8.2 1-(1-Piperidino)-3-(1-(2,3-dihydroxypropyl)-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 146°C

Beispiel 91-Methyl-3,4-bis-(5-methoxy-3-indolyl)-maleinimid

Zu 1.08 g (45 mmol) Magnesiumspänen in 20 ml abs. Tetrahydrofuran tropft man bei 45°C die Lösung von 3.4 ml (45 mmol) Ethylbromid in 10 ml abs. Tetrahydrofuran. Nach vollständigem Auflösen des Magnesiums fügt man die Lösung von

6.6 g (45 mmol) 5-Methoxyindol in 30 ml Toluol hinzu und läßt dann die Reaktionsmischung bei 45°C eine Stunde rühren. Anschließend tropft man die Lösung von 2.69 g (10 mmol) 1-Methyl-3,4-bis-dibrommaleinimid in 50 ml Toluol hinzu und läßt die Reaktionslösung eine Stunde am Rückfluß rühren. Danach sauert man die Mischung mit 20proz. Zitronensäure, trennt die organische Phase ab, extrahiert die wäßrige Lösung mit Essigsäureethylester und trocknet die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Essigsäureethylester/Isohexan = 1/2). Man erhält 2.82 g 1-Methyl-3,4-bis-(5-methoxy-3-indolyl)-maleinimid vom Fp. 286°C.

Analog zum Beispiel 9 wurden hergestellt:

9.1 1-Methyl-3,4-bis-(5-chlor-3-indolyl)-maleinimid; Fp:  
2908°C

9.2 1-Methyl-3,4-bis-(6-chlor-3-indolyl)-maleinimid; Fp.  
279°C.

#### Beispiel 10

##### 1-Methyl-3-(1-benzimidazolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid

Zu der Suspension von 240 mg (10 mmol) Natriumhydrid in 10 ml abs. Tetrahydrofuran tropft man bei Raumtemperatur 1.18 g (10 mmol) Benzimidazol in 40 ml abs. Tetrahydrofuran. Anschließend rührt man die Reaktionsmischung 15 min bei Raumtemperatur und fügt dann 4.05 g (10 mmol) 1-Methyl-3-brom-4-(1-tert.-butyloxycarbonyl)-3-indolyl)-maleinimid (s. Beispiel 5a) hinzu. Man rührt anschließend die Reaktionsmischung eine weitere Stunde, versetzt sie danach mit 100 ml gesätt.

Ammoniumchloridlösung, dampft das Tetrahydrofuran ab, schüttelt die wäßrige Lösung 3mal mit Essigsäureethylester und trocknet die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat. Nach

Abziehen des Lösungsmittels erhitzt man den Rückstand bis zum Aufhören der Gasentwicklung auf 160°C, kühlt ab und chromatographiert den Kolbeninhalt an Kieselgel (Laufmittel: Essigsäureethylester/Isohexan = 2/1). Man erhält 0.52 g 1-Methyl-3-(1-benzimidazolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid vom Fp.

Analog zum Beispiel 10 wurden hergestellt:

10.1 1-Methyl-3-(1-benzotriazolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 254°C.

10.2 1-Methyl-3-(1-imidazolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 290°C.

10.3 1-Methyl-3-(3-indolyl)-4-(1-indolyl)-maleinimid; Fp. 189°C.

10.4 1-Methyl-3-(1-indazolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 301°C.

10.5 1-Methyl-3-(3-dimethylaminomethyl)-1-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 156°C.

## Pharmakologischer Testbericht

Die in der Patentanmeldung beschriebenen trisubstituierten Pyrrole beeinflussen die Proliferation und/oder die Funktion humaner Lymphozyten. Ein Vergleich der für eine halbmaximale Hemmung notwendigen Konzentration in den verschiedenen Testsystemen zeigt die Selektivität der geprüften Substanzen.

### METHODIK:

#### Präparation von peripheren humanen Leukozyten (PBL):

Peripheres Humanblut wird mit Heparin (Liquemin, Roche, Switzerland; 2500 IU/100 ml Blut) versetzt und mit dem gleichen Volumen PBS ohne Calcium und Magnesium (Boehringer Mannheim, Mannheim) verdünnt. Das verdünnte Blut wird 10 Minuten bei 800 x g und bei Raumtemperatur zentrifugiert, um Blutplättchen im Serum abzutrennen. Der Zellschlag wird im ursprünglichen Volumen resuspendiert und davon 30 ml auf 20 ml Lymphozyten-Trennmedium (Boehringer Mannheim, Mannheim) in 50 ml Falcon-Zentrifugenröhrchen (Typ 2070, Becton Dickinson, New Jersey) vorsichtig aufpipettiert. Nach Zentrifugation (30 Minuten bei 400 x g, Zimmertemperatur) werden die PBL von der Trennschicht abpipettiert und einmal mit komplettiertem RPMI 1640 gewaschen (RPMI 1640 von Boehringer Mannheim, Mannheim; Zusätze: 10 Vol. % inaktiviertes fötales Kälberserum, 2 mmol Glutamin, 1 % BME-Vitamine, 10.000 IU-Penicillin und 10 mg Streptomycin per 1 l Medium; alles von Boehringer Mannheim, Mannheim). Die PBL werden eingestellt auf  $1 \times 10^6$ -Zellen/ml.

#### Gemischte Lymphozytenkultur (MLR)

$1 \times 10^5$  PBL in 100 µl RPMI 1640-Kulturmedium wird mit der gleichen Menge PBL eines anderen Blutspenders in Nunklon-Mikrotiterplatten gemischt. Dazu werden die zu testenden Verbindungen abgestuft zugegeben. Die allogene Reaktion der Zellen wird nach sechstägiger Inkubation anhand von eingebautem Radiothymidin (18-stündiger Puls) gemessen. Für jede geprüfte Konzentration wird die prozentuale Hemmung durch den Vergleich mit der Lösungsmittelkontrolle bestimmt. Aus den Konzentrationsabhängigen Hemmwerten wird sodann die in den Tabellen angegebene IC 50 interpoliert.



### Mitogeninduzierte Zellproliferation (PWM)

200  $\mu$ l der PBL-Zellsuspension ( $2 \times 10^5$  PBL) werden mit 0,2  $\mu$ g/ml PWM (pokeweed mitogen, Boehringer Mannheim, Mannheim) in Flachboden-Mikrotiterplatten einpipettiert. Nach Zugabe der zu testenden Substanzen wird der Ansatz über 48 Stunden inkubiert ( $37^\circ$  C, 5 %  $\text{CO}_2$ , 95 % relative Luftfeuchtigkeit). 18 Stunden vor Beendigung der Inkubation wird Radiothymidin zugesetzt und nach dem Ernten der Zellen die eingebaute Radioaktivität bestimmt. Aus diesen Werten wird, wie oben beschrieben, die IC 50 berechnet.

### Mitogeninduzierte Immunglobulinsynthese durch Leukozyten (IgG)

$2 \times 10^5$  PBL werden in 200  $\mu$ l komplementiertem RPMI 1640-Medium mit 0,2  $\mu$ g/ml PWM in Mikrotiterplatten bei  $37^\circ$  C, 5 %  $\text{CO}_2$  und 95 % relative Luftfeuchtigkeit über neun Tage inkubiert. Dann wird der Kulturüberstand geerntet und daraus über ein ELISA-Verfahren die Konzentration an humanem IgG bestimmt.

### Tumorstadium-Inhibitionstest (TGI)

Eine chemisch-induzierte (Methylcholanthren A) Mäuse-fibrosarcom-Zelllinie wird in wöchentlichen Abständen propagiert. Für einen In-vitro-Test werden die Zellen zweimal gewaschen und in dem o. a. Kulturmedium auf eine Zelldichte von  $5 \times 10^4$  Zellen/ml eingestellt. 200  $\mu$ l dieser Zellsuspension werden in die Vertiefungen einer Mikrotiterplatte gegeben und mit den zu testenden Verbindungen über 48 Stunden bei  $37^\circ$  C, 5 %  $\text{CO}_2$  und 95 % relativer Luftfeuchtigkeit inkubiert. Drei Stunden vor Ablauf der Inkubationszeit wird Radiothymidin zugegeben und nach dem Ernten die Menge eingebaute Radioaktivität bestimmt. Die Auswertung des Versuches erfolgte wie oben beschrieben.

### Ergebnisse

In der Tabelle 1 sind die IC 50-Werte für sechs Beispiele aus der Patentanmeldung zusammengefaßt. Allgemein zytotoxisch wirkende oder zytolytische Verbindungen hemmen sowohl die Allogen-induzierte, die Mitogen-induzierte als auch die spontane Proliferation eukaryotischer bei vergleichbaren Konzentrationen. Aus Tabelle 1 ist zu entnehmen, daß für eine halbmaximale Hemmung der Proliferation bei den Beispielen BV 5

und BV 85 durchaus unterschiedliche Konzentrationen notwendig sind. Besonders auffallend ist jedoch, daß für eine halb-maximale Hemmung der Immunglobulinsynthese Konzentrationen ausreichen, die zum Teil mehr als Faktor 100 niedriger liegen als die für eine Hemmung der spontanen Tumorzellenproliferation notwendige.

#### Tabelle 1

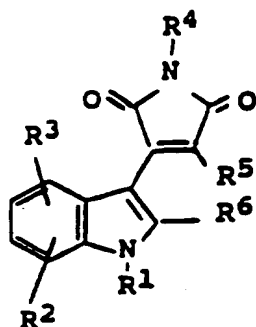
Immunpharmakologische In-vitro-Wirkung von trisubstituierten Pyrrolen an humanen Leukozyten und murinen Tumorzellen. Angegeben sind IC 50-Werte in  $\mu\text{g/ml}$ .

Beispiel	MLR	PWM	TGI	IgG
BV 1.	2.0	3.4	6.1	0.34
BV 2.	> 10	7.3	> 10	< 0.1
BV 3.	7.1	6.3	5.2	0.49
BV 4.	10.0	8.5	> 10	> 10
BV 5.	0.66	0.57	5.1	n.d.
BV 85.	0.71	3.0	5.2	n.d.

MLR: Gemischte Lymphozytenkultur; PWM: pokeweed-mitogen-induzierte Lymphozytenproliferation; TGI: Tumorstillstandstest; IgG: PWM-induzierte IgG-Synthese; n.d. nicht gemessen (Methodenbeschreibung siehe Text)

Patentansprüche

## 1. Verbindungen der Formel I



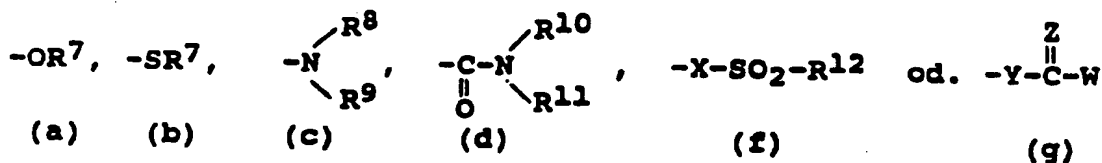
(I)

worin

R<sup>1</sup> Wasserstoff, Acyl, einen gegebenenfalls acylierten Kohlenhydratrest, einen gesättigten oder ungesättigten, geradkettigen oder verzweigten, unsubstituierten oder ein- oder mehrfach, substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> aliphatischen Rest bedeutet,

wobei die Substituenten

Halogen, Cyano, Azido, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Carboxy, Alkoxycarbonyl, Amidino, Isothiocyanato, Dimethylphosphonyl, gegebenenfalls substituiertes C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl, gegebenenfalls substituiertes Hetaryl oder eine Gruppe der Formel



bedeuten,

R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, Halogen, Alkyl, Hydroxy, Methylendioxy, Alkoxy, Aryloxy, Haloalkyl, Nitro, Amino, Acylamino, Monoalkylamino, Dialkylamino, Acyloxy, Carboxy, Alkoxycarbonyl, Alkylthio,

Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Arylalkyloxy, Aminocarbonyl, Mono- oder Diaminocarbonyl oder Cyano bedeuten,

- R<sup>4</sup> einen gegebenenfalls durch Hydroxy- oder Alkoxygruppen substituierten C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cyloalkylrest, einen gegebenenfalls substituierten Arylrest, einen gegebenenfalls substituierten Hetarylrest, Cyano, Amidino, Aminocarbonylamino, einen Rest der Formel -OR<sup>7</sup> oder, -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> bedeutet, oder die gleiche Bedeutung wie R<sup>1</sup> mit der Ausnahme der Bedeutung Wasserstoff besitzt,
- R<sup>5</sup> eine carbocyclische oder heterocyclische aromatische Gruppe bedeutet,
- R<sup>6</sup> Wasserstoff, Alkyl, Aryl, Arylalkyl, Hydroxyalkyl, Haloalkyl, Aminoalkyl, Monoalkylaminoalkyl, Dialkylaminoalkyl, Acylaminoalkyl, Alkylsulfonylaminoalkyl, Arylsulfonylaminoalkyl, Mercaptoalkyl, Alkylthioalkyl, Carboxyalkyl, Alkoxy-carbonylalkyl, Aminocarbonylalkyl, Alkylthio oder Alkylsulfinyl;
- R<sup>7</sup> Wasserstoff, einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest, einen gegebenenfalls substituierten C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkylrest, einen Arylalkylrest, einen Hetarylalkylrest, Alkoxy-carbonylalkyl, Carboxyalkyl, Acyl, Thioalkyl, Mercaptoalkyl, Hydroxyalkyl oder Alkoxyalkyl bedeutet,
- R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, Alkyl, Aryl, Hetaryl oder Acyl bedeuten, oder zusammen mit dem Stickstoff einen gesättigten oder ungesättigten drei- bis siebengliedrigen Ring bilden können, der noch weitere Heteroatome enthalten kann und gegebenenfalls substituiert ist,
- R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, Alkyl, Aryl oder Hetaryl bedeuten, oder zusammen mit dem Stickstoff einen drei- bis siebengliedrigen

Ring bilden können, der gegebenenfalls substituiert ist  
und weitere Heteroatome enthalten kann,

R<sup>12</sup> Alkyl oder Aryl bedeutet,

X = NH oder O,

Y = NH oder S

Z = NH, S oder O und

W = Amino, Alkylamino, Dialkylamino oder Alkylthio bedeutet,  
mit der Bedingung, daß

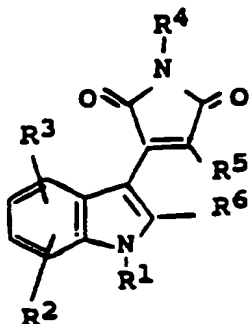
a) R<sup>4</sup> nicht die Methylgruppe bedeutet, wenn R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>6</sup>  
Wasserstoff und R<sup>5</sup> 3-Indolyl oder (6-Hydroxy)-3-indolyl oder  
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> Wasserstoff, R<sup>6</sup> Methyl und R<sup>5</sup> (2-Methyl)-3-  
indolyl sowie R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> Wasserstoff, R<sup>6</sup> Phenyl und R<sup>5</sup> (2-  
Phenyl)-3-indolyl bedeutet,

b) R<sup>4</sup> nicht die Benzylgruppe bedeutet, wenn R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>6</sup>  
Wasserstoff, R<sup>5</sup> 3-Indolyl bedeutet und

c) R<sup>4</sup> nicht die Benzyloxymethylgruppe bedeutet,

sowie deren pharmakologisch unbedenkliche Salze.

## 2. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I



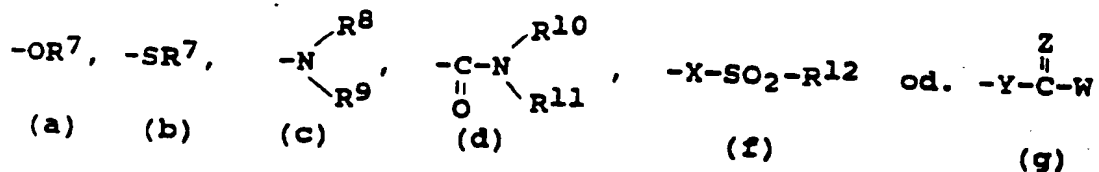
(I)

worin

$R^1$  Wasserstoff, Acyl, einen gegebenenfalls acylierten Kohlenhydratrest, einen gesättigten oder ungesättigten, geradkettigen oder verzweigten, unsubstituierten oder ein- oder mehrfach, substituierten  $C_1$ - $C_{10}$  aliphatischen Rest bedeutet,

wobei die Substituenten

Halogen, Cyano, Azido, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Carboxy, Alkoxycarbonyl, Amidino, Isothiocyanato, Dimethylphosphonyl, gegebenenfalls substituiertes  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl, gegebenenfalls substituiertes Hetaryl oder eine Gruppe der Formel



bedeuten,

$R^2$  und  $R^3$  gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, Halogen, Alkyl, Hydroxy, Methylendioxy, Alkoxy, Aryloxy, Haloalkyl, Nitro, Amino, Acylamino, Monoalkylamino, Dialkylamino, Acyloxy, Carboxy, Alkoxycarbonyl, Alkylthio, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Arylalkyloxy, Aminocarbonyl, Mono- oder Diaminocarbonyl oder Cyano bedeuten,

$R^4$  einen gegebenenfalls durch Hydroxy- oder Alkoxygruppen substituierten  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkylrest, einen gegebenenfalls substituierten Arylrest, einen gegebenenfalls substituierten Hetarylrest, Cyano, Amidino, Aminocarbonylamino, einen Rest der Formel  $-OR^7$  oder,

-NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> bedeutet, oder die gleiche Bedeutung wie R<sup>1</sup> mit der Ausnahme der Bedeutung Wasserstoff besitzt,

R<sup>5</sup> eine carbocyclische oder heterocyclische aromatische Gruppe bedeutet,

R<sup>6</sup> Wasserstoff, Alkyl, Aryl, Arylalkyl, Hydroxyalkyl, Haloalkyl, Aminoalkyl, Monoalkylaminoalkyl, Dialkylaminoalkyl, Acylaminoalkyl, Alkylsulfonylaminoalkyl, Arylsulfonylaminoalkyl, Mercaptoalkyl, Alkylthioalkyl, Carboxyalkyl, Alkoxy-carbonylalkyl, Aminocarbonylalkyl, Alkylthio oder Alkylsulfinyl;

R<sup>7</sup> Wasserstoff, einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest, einen gegebenenfalls substituierten C3-C7-Cycloalkylrest, einen Arylalkylrest, einen Hetarylalkylrest, Alkoxy-carbonylalkyl, Carboxyalkyl, Acyl, Thioalkyl, Mercaptoalkyl, Hydroxyalkyl oder Alkoxyalkyl bedeutet,

R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, Alkyl, Aryl, Hetaryl oder Acyl bedeuten, oder zusammen mit dem Stickstoff einen gesättigten oder ungesättigten drei- bis siebengliedrigen Ring bilden können, der noch weitere Heteroatome enthalten kann und gegebenenfalls substituiert ist,

R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, Alkyl, Aryl oder Hetaryl bedeuten, oder zusammen mit dem Stickstoff einen drei- bis siebengliedrigen Ring bilden können, der gegebenenfalls substituiert ist und weitere Heteroatome enthalten kann,

R<sup>12</sup> Alkyl oder Aryl bedeutet,

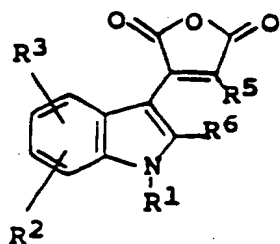
X = NH oder O,

Y = NH oder S

Z = NH, S oder O und

W = Amino, Alkylamino, Dialkylamino oder Alkylthio bedeutet, mit der Bedingung, daß

- a)  $R^4$  nicht die Methylgruppe bedeutet, wenn  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^6$  Wasserstoff und  $R^5$  3-Indolyl oder (6-Hydroxy)-3-indolyl oder  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  Wasserstoff,  $R^6$  Methyl und  $R^5$  (2-Methyl)-3-indolyl sowie  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  Wasserstoff,  $R^6$  Phenyl und  $R^5$  (2-Phenyl)-3-indolyl bedeutet,
- b)  $R^4$  nicht die Benzylgruppe bedeutet, wenn  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^6$  Wasserstoff,  $R^5$  3-Indolyl bedeutet und
- c)  $R^4$  nicht die Benzyloxymethylgruppe bedeutet,
- sowie deren pharmakologisch unbedenkliche Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise
- a) eine Verbindung der allgemeinen Formel III,



(III)

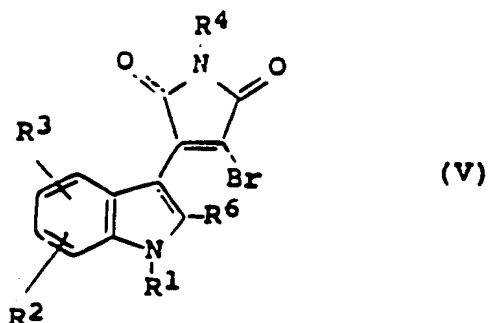
in der  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$  und  $R^6$  die oben genannten Bedeutungen besitzen, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IV oder IVa,



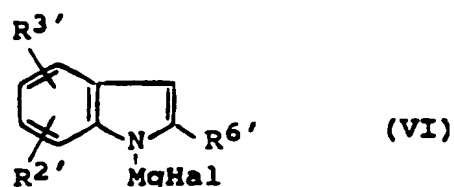
in der  $R^4$  die oben genannten Bedeutungen besitzt und " $A^-$ " ein Säureanion wie Chlorid, Bromid, Carbonat, Sulfat oder Acetat bedeutet, umgesetzt, oder



b) für den Fall, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel V,



in der R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>6</sup> die oben genannten Bedeutungen besitzen, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VI,



in der R<sup>2'</sup>, R<sup>3'</sup> und R<sup>6'</sup> die oben genannten Bedeutungen besitzen und "Hal", Halogen, wie Chlor, Brom oder Jod bedeutet, umgesetzt, oder

c) eine Verbindung der allgemeinen Formel V mit einem Alkalimetallderivat einer der oben genannten heterocyclischen Gruppen umgesetzt,

und anschließend gegebenenfalls erhaltene Verbindungen der Formel I in andere Verbindungen der Formel I überführt und gewünschtenfalls die erhaltenen Verbindungen in pharmakologisch unbedenkliche Salze überführt.

3. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung gemäß Anspruch 1 neben üblichen Träger- und Hilfsstoffen.
4. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Immunerkrankungen oder allergischen Erkrankungen.

Code: 166-25771

## WORLD PATENT

\*\*\*\*\*

## INTERNATIONAL PATENT OFFICE

## WORLD ORGANIZATION FOR INTELLECTUAL PROPERTY

International patent published on  
the basis of the Patent Cooperation Treaty

INTERNATIONAL PUBLICATION NO. WO 91/13071 A1

International Patent Classification<sup>5</sup>: C07D 403/14, A61K 31/40,  
C07D 413/14, 403/04,  
417/14;  
C07D 401/14, 453/02,  
C07H 19/04

International Patent Application No.: PCT/EP91/00330

International Patent Application Date: February 22, 1991

International Patent Publication Date: September 5, 1991

Priority No.: P 40 05 969.3

Priority Date: February 26, 1990

Priority Country: Federal Republic of  
Germany

NOVEL TRISUBSTITUTED PYRROLES, PROCESS-FOR THEIR PREPARATION, AND  
MEDICINAL AGENTS CONTAINING THESE COMPOUNDS

Patent applicant:  
(for all the contracting  
countries except USA):

Boehringer Mannheim GmbH  
[Federal Republic of  
Germany/Federal Republic  
of Germany]  
Sandhoferstr. 116  
D-6800 Mannheim 31  
(Federal Republic of  
Germany)

Inventor(s):

Inventors/applicants:  
(only for the United States  
of America):

Tsaklakidis, Christos  
[Greece/Germany]  
Karlsruher Str. 22/6  
D-6940 Weinheim (Federal  
Republic of Germany);

Schultz, Michael [Federal  
Republic of Germany/  
Federal Republic of  
Germany]  
Otto-Beck-Str. 14  
D-6800 Mannheim 1  
(Federal Republic of  
Germany);

Haag, Rainer [Federal  
Republic of Germany/  
Federal Republic of  
Germany] Stahlbühlring 1  
D-6802 Ladenburg (Federal  
Republic of Germany);

Scheuer, Werner [Federal  
Republic of Germany/  
Federal Republic of  
Germany] Barbarastr. 49  
D-8122 Penzberg (Federal  
Republic of Germany)

Russmann, Eberhard  
[Federal Republic of  
Germany/Federal Republic  
of Germany]  
Sindelsdorferstr. 73A  
D-8122 Penzberg (Federal  
Republic of Germany)

**Agent:**

Weber, Manfred et al.  
Boehringer Mannheim GmbH  
Sandhoferstr. 116  
D-6800 Mannheim 31  
(Federal Republic of  
Germany)

**Designated States:**

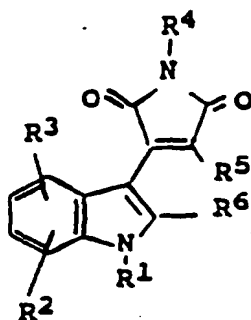
Austria (European  
patent), Australia,  
Belgium (European  
patent), Canada,  
Switzerland (European  
patent), Federal Republic  
of Germany (European  
patent), Denmark  
(European patent), Spain  
(European patent),  
Finland, France (European  
patent), Great Britain  
(European patent), Greece  
(European patent),  
Hungary, Italy (European  
patent), Japan, Republic  
of Korea, Luxembourg  
(European patent),  
Netherlands (European  
patent), Norway, Sweden  
(European patent), Soviet  
Union, United States of  
America

**Additional information:**

World Organization for  
Intellectual Property -  
International Office;  
Published with an  
international Search  
Report.

Published prior to  
the expiration of the  
period permitted  
for changes to be made to  
the claims;

Publication is repeated  
in the event that changes  
are applicable.

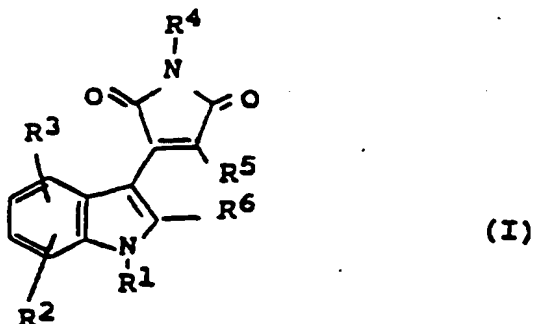
**Summary**

(I)

Compounds of the formula (I) in which the substituents R<sup>1</sup> - R<sup>6</sup> have the significance set out in the claims, process for their production and medicaments containing these compounds for the treatment of immune and allergic diseases.

**New trisubstituted pyrroles, process for their preparation, and medicinal agents containing these compounds**

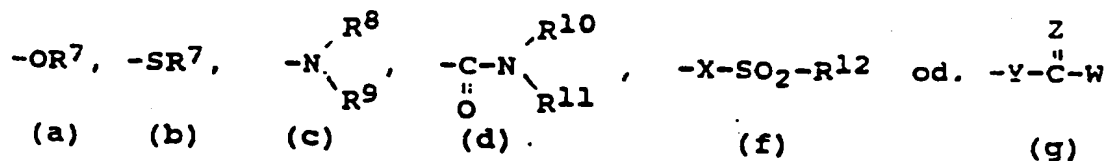
The present invention relates to new trisubstituted pyrrole derivatives of general formula I



in which R<sup>1</sup> signifies hydrogen, an acyl group, an optionally acylated carbohydrate residue, a saturated or unsaturated, straight-chained or branched unsubstituted C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> aliphatic residue or, a saturated or unsaturated, straight-chain or branched C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> aliphatic residue that has been substituted once or several times or, preferably, 1-3 times,

whereby the substituents signify:

a halogen, cyano, azido, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, carboxy, alkoxycarbonyl, -amidino, isothiocyanato, dimethylphosphonyl, optionally substituted C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl, optionally substituted aryl, optionally substituted heteroaryl or a group of the formulas:



- $R^2$  and  $R^3$  can be the same or different and signify hydrogen, halogen, alkyl, hydroxy, methylenedioxy, alkoxy, aryloxy, haloalkyl, nitro, amino, acylamino, monoalkylamino, dialkylamino, acyloxy, carboxy, alkoxycarbonyl, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, arylalkoxy, aminocarbonyl, monoaminocarbonyl, diaminocarbonyl, or cyano;
- $R^4$  signifies a  $C_3$ - $C_7$  cycloalkyl residue that is optionally substituted by hydroxy groups or alkoxy groups, an optionally substituted aryl residue, an optionally substituted heteroaryl residue, cyano, amidino, aminocarbonylamino, a residue of the formula  $-OR^7$  or,  $-NR^8R^9$ , or has the same significance as  $R^1$  with the exception of the significance of hydrogen;
- $R^5$  signifies a carbocyclic or heterocyclic aromatic group;
- $R^6$  signifies hydrogen, alkyl, aryl, arylalkyl, hydroxyalkyl, haloalkyl, aminoalkyl, monoalkyl-aminoalkyl, dialkylaminoalkyl, acylaminoalkyl, alkylsulfonylaminoalkyl, arylsulfonylaminoalkyl, mercaptoalkyl, alkylthioalkyl, carboxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl, aminocarbonylalkyl, alkylthio or alkylsulfinyl;



$R^7$  signifies hydrogen, a straight-chained or branched alkyl residue, an optionally substituted  $C_3-C_7$  cycloalkyl residue, an arylalkyl residue, a heteroarylalkyl residue, alkoxycarbonylalkyl, carboxyalkyl, acyl, thioalkyl, mercaptoalkyl, hydroxyalkyl or alkoxyalkyl;

$R^8$  and  $R^9$  can be the same or different and signify hydrogen, alkyl, aryl, heteroaryl, or acyl or, together with the nitrogen, can form a saturated or unsaturated three-membered to seven-membered ring that can contain further heteroatoms, and which is optionally substituted;

$R^{10}$  and  $R^{11}$  can be the same or different and signify hydrogen, alkyl, aryl, or heteroaryl, or, together with the nitrogen, can form a three-membered or seven-membered ring that is optionally substituted, and which can contain further heteroatoms;

$R^{12}$  signifies alkyl or aryl;

X = NH or O

Y = NH or S

Z = NH, S, or O, and

W = amino, alkylamino, dialkylamino, or alkylthio on the condition that

- a)  $R^4$  does not signify a methyl group if  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  and  $R^6$  signify hydrogen and  $R^5$  signifies 3-indolyl or (6-hydroxy)-3-indolyl, or  $R^1$ ,  $R^2$ , and  $R^3$  signify hydrogen,  $R^6$  signifies methyl and  $R^5$  signifies (2-methyl)-3-indolyl, and  $R^1$ ,  $R^2$  and  $R^3$  signify hydrogen,  $R^6$  signifies phenyl, and  $R^5$  signifies (2-phenyl)-3-indolyl;
- b)  $R^4$  does not signify the benzyl group if  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , and  $R^6$  signify hydrogen, and  $R^5$  signifies 3-indolyl, and
- c)  $R^4$  does not signify the benzyloxymethyl group

together with pharmacologically innocuous salts of acidic or basic compounds of general formula I.

The compounds that are excluded by "disclaimers" are known from the following references:

- in regard to a) Steglich, W., Tetrahedron 44 (10), 2887 (1988);
- in regard to b) Bergman I., Pelcman, B, Tetrahedron Lett., 28 (38) 4441 (1987);
- in regard to c) Kaneko, T.; Wong, H.; Okamoto, K. T. and Clardy, I., Tetrahedron Lett., 26 (34), 4015 (1985).

In all cases, within the frame work of the invention,

alkyl	alone or in combination signifies a straight-chained or branched C <sub>1</sub> -C <sub>7</sub> alkyl group, such as methyl, ethyl, propyl, butyl, isobutyl, tert-butyl, amyl, isoamyl, hexyl, and heptyl, particularly methyl, ethyl, propyl, and butyl;
alkoxy	signifies a C <sub>1</sub> -C <sub>7</sub> alkoxy group, such as methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, tert-butoxy, and pentoxy, particularly methoxy, ethoxy, isopropoxy, butoxy, and tert-butoxy;
acyl	signifies a straight-chained or branched C <sub>1</sub> -C <sub>7</sub> alkane-carboxylic acid residue such as formyl, acetyl, propionyl, isopropionyl, butyryl, isobutyryl, pentanoyl, hexanoyl, and heptanoyl, particularly formyl, acetyl, propionyl, and butyryl or an aromatic or heteroaromatic acid residue such as benzoyl, picoloyl, and oxazoloyl;
halogen	signifies fluorine, chlorine, and bromine;
aryl	alone or in combination signifies the phenyl group, which can optionally carry one or more, preferably 1-3, substituents such as halogen, e.g. fluorine, chlorine, or bromine, alkyl, hydroxy, alkoxy, benzyloxy, haloalkyl, nitro, amino, acylamino, monoalkylamino,

dialkylamino, cyano, methylenedioxy, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, monoalkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, and cyano;

**heteroaryl**

signifies an aromatic 5-membered or 6-membered heterocyclic group that can, if desired, contain a benzene ring condensed to it, such as pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, thienyl, oxazolyl, pyrazolyl, imidazolyl, tetrazolyl, thiazolyl, benzothienyl, benzothiazolyl, indolyl, benzimidazolyl, indazol [sic], benzotriazolyl, and furanyl, particularly imidazolyl, furanyl, thienyl, pyridyl, indolyl, and benzimidazolyl; the substituted heteroaryl residue carries one or more, preferably 1-3, substituents such as a halogen, e.g. chlorine, bromine, and fluorine, alkyl, hydroxy, alkoxy, haloalkyl, nitro, amino, acylamino, monoalkylamino, dialkylamino, and cyano;

**haloalkyl**

signifies an alkyl residue that carries one or more halogen atoms such as chlorine, bromine, or fluorine, whereby the chloromethyl and trifluoromethyl residues are preferred;

$C_3$ - $C_7$  cycloalkyl signifies cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, and cycloheptyl, particularly cyclopropyl, cyclopentyl and cyclohexyl; the optionally singly or multiply substituted  $C_3$ - $C_7$  cycloalkyl residue generally carries 1-3 substituents comprising the hydroxy group or the alkoxy group.

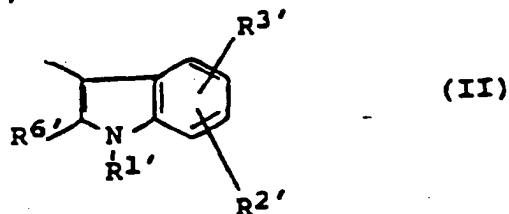
The carbohydrate residue of  $R^1$  signifies glucopyranosyl, manopyranosyl or ribofuranosyl, especially glucopyranosyl. The  $C_1$ - $C_{10}$  aliphatic residue of  $R^1$  preferably signifies methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert-butyl, isoamyl, isohexyl, n-hexyl, n-octyl, n-decyl, allyl, methallyl, isopentyl, n-hexenyl, n-decenyl, propargyl, butynyl, n-hexinyl, and n-decynyl, especially methyl, ethyl, isobutyl, isohexyl, n-decyl, allyl, methallyl, isopentenyl, and propargyl.

The 3-7-membered rings which  $R^8$  and  $R^9$  and, as the case may be,  $R^{10}$  and  $R^{11}$  can form together with the nitrogen, to which they are bound, are preferably the aziridine ring, the pyrrolidine ring and the piperidine ring - especially the pyrrolidine ring. The heteroatoms which the rings can contain are nitrogen, sulfur or oxygen. Rings such as e.g. piperazine, morpholine and thiomorpholine are to be understood as being included here. Substituents of the aforementioned rings are, in particular,  $C_1$ - $C_3$  alkyl groups such as methyl, ethyl, or propyl and  $C_1$ - $C_3$  alkoxyl groups such as methoxy, ethoxy, or propoxy.

One carbocyclic aromatic group  $R^5$  is monocyclic or polycyclic, preferably phenyl or naphthyl, and is unsubstituted or substituted, e.g., by means of one or more, preferably 1-3, substituents from the group comprising a halogen, alkyl, hydroxy,

alkoxy, haloalkyl, nitro, amino, acylamino, monoalkylamino, dialkylamino, alkylthio, alkylsulfinyl, and alkylsulfonyl. Examples of such carbocyclic aromatic groups are phenyl, 2-chlorophenyl, 3-chlorophenyl, 4-chlorophenyl, 3-bromophenyl, 2-methylphenyl, 3-methylphenyl, 2,5-dimethylphenyl, 4-methoxyphenyl, 2-trifluoromethylphenyl, 3-trifluoromethylphenyl, 2-nitrophenyl, 3-nitrophenyl, 4-nitrophenyl, 3-aminophenyl or 4-aminophenyl, 4-methylthiophenyl, 4-methylsulfinylphenyl, 4-methylsulfonylphenyl, 1-naphthyl, or 2-naphthyl.

A heterocyclic aromatic group  $R^5$  can be a 5-membered or 6-membered heterocyclic aromatic group that, if desired, contains a benzene ring condensed to it and is unsubstituted or substituted e.g. with one or more, preferably 1-3, substituents from the group comprising a halogen, alkyl, hydroxy, alkoxy, haloalkyl, nitro, amino, acylamino, monoalkylamino, dialkylamino, alkylthio, alkylsulfinyl and alkylsulfonyl. In the event that the heterocyclic aromatic group is 3-indolyl, this group can be a group of formula II,

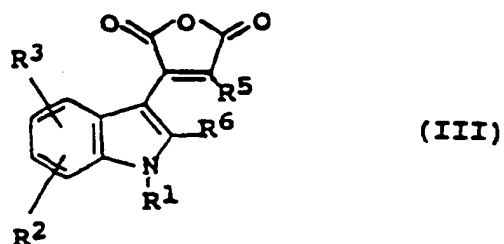


in which  $R^{1'}$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^{3'}$ , and  $R^{6'}$  have one of the designations given to  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , and  $R^6$  in formula I.

Examples of heterocyclic aromatic R<sup>5</sup> groups are 2-thienyl, 3-thienyl, 3-benzothienyl, 1-methyl-2-pyrrolyl, 1-benzimidazolyl, 3-indolyl, 1-methyl-3-indolyl, 2-methyl-3-indolyl, 1-methoxy-methyl-3-indolyl, 1-(1-methoxyethyl)-3-indolyl, 1-(2-hydroxy-propyl)-3-indolyl, 1-(4-hydroxybutyl)-3-indolyl, 1-[1-(2-hydroxy-ethylthio)ethyl]-3-indolyl, 1-[1-(2-mercaptoethylthio)ethyl]-3-indolyl, 1-(1-phenylthioethyl)-3-indolyl, 1-[1-(carboxymethyl-thio)ethyl]-3-indolyl, 1-benzyl-3-indolyl, 1-indolyl, (3-dimethylaminomethyl)-1-indolyl, 1-indazolyl, 1-benzotriazolyl, 1-pyrrolyl, 1-imidazolyl, 1-triazolyl, and 1-tetrazolyl.

The compounds in accordance with the invention of general formula I can be prepared by way of the feature that

a) a compound of general formula III

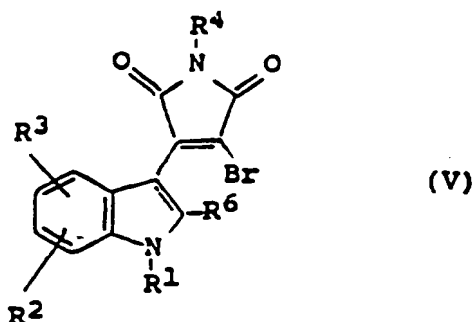


in which R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, and R<sup>6</sup> have the aforementioned significance, is reacted with a compound of general formula IV or IVa,

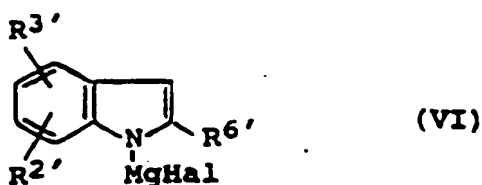
R<sup>4</sup>-NH<sub>2</sub> (IV) or R<sup>4</sup>-NH<sub>3</sub><sup>+</sup>A<sup>-</sup> (IVa)

in which  $R^4$  has the above significance and "A" signifies an acidic anion such as chloride, bromide, carbonate, sulfate or acetate, or

b) a compound of general formula V



in which  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  and  $R^6$  have the aforementioned significance is possibly reacted with a compound of general formula VI,



in which  $R^{2'}$ ,  $R^{3'}$  and  $R^{6'}$  have the aforementioned significance and "Hal" signifies a halogen, such as chlorine, bromine, or iodine, or

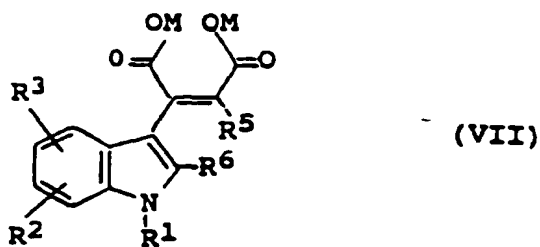
c) a compound of general formula V is reacted with an alkali metal derivative of one of the aforementioned heterocyclic groups, or



- d) in the case of a compound of general formula I, in which R<sup>1</sup> signifies hydrogen, the nitrogen is appropriately substituted, or
- e) in the case of a compound of general formula I, in which R<sup>4</sup> signifies hydrogen the nitrogen is appropriately substituted;
- f) if desired, a reactive substituent that is present in a compound of formula I is functionally transformed, and
- g) if desired, an acidic or, as the case may be, a basic compound of general formula I is transformed by means of a base or, as the case may be, an acid, into a pharmaceutically usable salt.

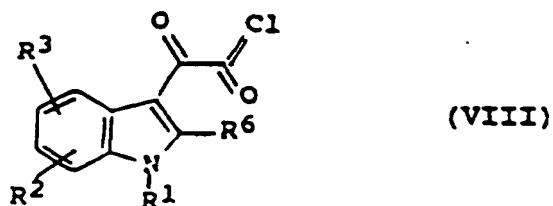
Compounds of general formula III can be prepared by:

- h) reacting a compound of general formula VII,



in which R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> and R<sup>6</sup> have the aforementioned significance and "M" signifies an alkali metal, with a concentrated mineral acid, or

i) a compound of general formula VIII

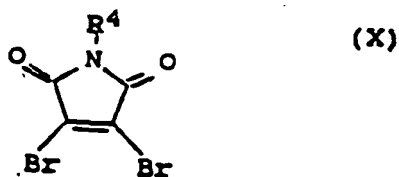


in which  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  and  $R^6$  have the aforementioned significance is reacted with a compound of general formula IX,



in which  $R^5$  has the aforementioned significance.

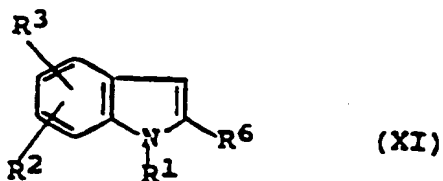
Compounds of general formula V can be prepared by reacting a compound of general formula VI in which  $R^{2'}$ ,  $R^{3'}$  and  $R^{6'}$  have the same significance as  $R^2$ ,  $R^3$  and  $R^6$  in formula V with a compound of general formula X,



in which  $R^4$  has the aforementioned significance.

Compounds of general formula VII are obtainable from a compound of general formula I, in which  $R^4$  signifies methyl or ethyl, by means of alkaline hydrolysis.

Compounds of general formula VIII can be prepared in a known manner by reacting an indole of general formula XI



in which R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, and R<sup>6</sup> have the aforementioned significance, with oxalyl chloride.

Compounds of general formula X can be prepared in a known manner via the alkylation of 3,4-dibromomaleimide with a compound of general formula XII,



in which R<sup>4</sup> has the aforementioned significance and "Abg" signifies a leaving group comprising halogens such as chlorine, bromine, iodine, or from the group comprising the esters of sulfonic acid, such as a tosylate, mesylate, or triflate.

The reaction of a compound of formula III with a compound of formula IV or IVa takes place in a known manner [1-3] either as a result of the feature that the two reaction partners are reacted at 100-250° C or, preferably at 180°C, or in an inert solvent such as pyridine, methylene chloride, chloroform, or dimethylformamide, with or without the addition of a tertiary nitrogen base such as triethylamine and at a temperature between room temperature and the boiling temperature of the solvent used.

- 1) B. W. Larner and A. T. Peters, J. Chem. Soc., 680 (1952)
- 2) S. Ohki and T. Nayasaka, Chem. Pharm. Bull., 19, 545, (1971)
- 3) M. Aeberli and H. Erlenmeyer, Helv. chim. Acta. 31, 470 (1948)

The Grignard reaction between a compound of formula V, or as the case may be, X and a compound of formula VI can be carried out in a known manner e.g., in an inert solvent such as benzene, toluene, tetrahydrofuran, or ether, and at a temperature between room temperature and the reflux temperature of the reaction mixture. A compound of formula VI is expediently prepared in situ starting with indoles or substituted indoles and a suitable alkylmagnesium halide such as methylmagnesium bromide or methylmagnesium iodide in a known manner.

The implementation of the reaction of a compound of formula V with the alkali metal derivative of one of the designated heterocyclic aromatic groups takes place in accordance with conventional methods in an inert solvent such as tetrahydrofuran, ether or dimethylformamide, and at a temperature between room temperature and the reflux temperature of the reaction mixture, preferably at 50°C. The alkali metal derivative used is preferably produced in situ from one of the aforementioned aromatic heterocyclic groups and an alkali metal hydride, preferably sodium hydride.

The N-substitution of a compound of general formula I, in which R<sup>1</sup> signifies hydrogen, in accordance with variant d) can be carried out in a known manner for the N<sup>1</sup>-substitution of indoles. A hydroxyalkyl group R<sup>1</sup> can, for example, be introduced into a compound of formula I, in which R<sup>1</sup> is hydrogen, by first converting such a compound into an alkali metal derivative, e.g.,

the sodium derivative, by means of sodium hydride, then reacting the derivative obtained with an agent that produces hydroxyalkyl groups, e.g., an alkylene oxide such as propylene oxide or ethylene oxide. An alkoxyalkyl group  $R^1$  can be introduced by treating a compound of formula I, in which  $R^1$  is hydrogen, with a suitable dialkylacetal in the presence of an acid, e.g., p-toluenesulfonic acid, at an elevated temperature. In addition, a compound of formula I, in which  $R^1$  signifies hydrogen, can be transformed by means of an alkyl halide, an arylalkyl halide, or a heteroarylalkyl halide in the presence of a base into a compound of formula I in which  $R^1$  is an alkyl or alkyl that has been substituted by an aryl or heteroaryl.

The N-substitution of a compound of formula I, in which  $R^4$  signifies hydrogen, in accordance with variant e) can be carried out in a known manner for the  $N^1$ -substitution of maleimides, e.g., one can transform a compound of formula I, in which  $R^4$  is hydrogen, in an inert solvent, such as dimethylformamide, into the corresponding alkali metal derivative, such as the potassium derivative or the sodium derivative, by means of a base from the group comprising alkali metal carbonates or alkali metal hydroxides, such as potassium carbonate or sodium hydroxide and if desired react this:

i) with an alkyl halide, an arylalkyl halide or a heteroarylalkyl halide to form a compound of formula I, in which  $R^4$  signifies an alkyl or an alkyl that has been substituted by an aryl or heteroaryl or

ii) with an alkyl halide that contains an oxirane ring, such as epichlorohydrin, to form a compound of formula I, in which  $R^4$  signifies an alkyl residue that is substituted by an oxirane ring and, after opening of the oxirane ring using, e.g., mineral acids, ammonia, monoalkylamines, dialkylamines, alcohols, or mercaptans, and produce compounds of formula I, in which  $R^4$  signifies an alkyl residue that is disubstituted by two of the groups consisting of hydroxy, alkoxy, monoalkylamino, dialkylamino and alkylthio.

The functional transformation of compounds of formula I in accordance with variant f) can be carried in a known manner, e.g., by reducing the nitro group to an amino group, then alkylating or acylating the latter. An aminoalkyl group can be alkylated, acylated, or sulfonylated. An alkylthio group or an alkylthioalkyl group can be oxidized to give the alkylsulfinyl group or, as the case may be, the alkylsulfinylalkyl group and the latter can, if desired, be oxidized to form the alkylsulfonyl group or, as the case may be, the alkylsulfonylalkyl group. An alkoxyalkyl group can be hydrolyzed to form the carboxyalkyl group and the latter can then be converted to an amide or it can be transesterified. An alkoxyalkyl group can be reacted to form an alkylthioalkyl group or an arylthioalkyl group by means of an alkanethiol or thiophenol. An azidoalkyl group can be transformed into an aminoalkyl group by catalytic hydrogenation and the latter can, in turn, be subjected to functional modification, e.g., an alkylamino group can be transformed into an isothiocyanatoalkyl group by means of 1,1'-thiocarbonyldiimidazole. In addition, an aminoalkyl group can be transformed into an alkyl group that is substituted by a residue

of formula (g) in the sense that, in the case where  $Y = NH$ ,  $Z = NH$ , and  $W = \text{amino}$ , one carries out a reaction using 3,5-dimethylpyrazo-1-carboxamidine or, in the case where  $Y = NH$ ,  $Z = NH$  and  $W = \text{alkylthio}$ , one carries out a reaction using a dialkyl-N-cyanodithioiminocarbonate.

An alkylcarbonyloxyalkyl group can be hydrolyzed to form the hydroxyalkyl group and the latter can be transformed in a grown manner into a haloalkyl group or an alkylsulfonyloxyalkyl group. A hydroxyalkyl group can also be transformed into an aminoalkylaminoalkyl group by treatment with trifluoromethanesulfonic anhydride, followed by a reaction with a suitable diaminoalkane.

An alkylsulfonyloxyalkyl group can, for example, be transformed into a monoalkylaminoalkyl group, a dialkylaminoalkyl group, or as the case may be, a trialkylaminoalkyl group, by means of a monoalkylamine, a dialkylamine or, as the case may be, a trialkylamine, or into a cyanoalkyl group by means of an alkali metal cyanide, or into an alkylthioalkyl group by means of an alkali metal alkane thiolate, or into an acylthioalkyl group by means of an alkali metal thioacylate.

Using thiourea, an alkylsulfonyloxyalkyl group can also be converted into an alkyl group that has been substituted by a residue of formula (g) in which  $Y = S$ ,  $Z = NH$ , and  $W = \text{amino}$ .

In addition, a cyanoalkyl group can be converted into an amidinoalkyl group by means of ammonia; an acylthioalkyl group can be converted into a mercaptoalkyl group by means of aqueous ammonia and a benzyloxyaryl group can be converted into a hydroxyaryl group by means of hydrolysis.

Of course, the aforementioned transformations only have an exemplary character and other modifications that are known to anyone skilled in the art can also be carried out.

The transformation of an acidic compound of formula I into a pharmaceutically usable salt in accordance with variant (g) can be carried out by treatment with a suitable base in a known manner. Suitable salts are those derived from an inorganic base, e.g., sodium salts, potassium salts, or calcium salts, or from an organic base such as ethylenediamine, monoethanolamine, or diethanolamine. The transformation of a basic compound of formula I into a pharmaceutically usable salt can be carried out by treatment with a suitable acid in a known manner. Suitable salts are those derived from an inorganic acid, e.g., hydrochlorides, hydrobromides, phosphates, sulfates, or those derived from an organic acid, e.g., acetates, citrates, fumarates, tartrates, maleates, methanesulfonates, or p-toluenesulfonates.

The preparation of the compound of formula III from a compound of formula VII takes place in a known manner (W. Steglich, Tetrahedron, 44 (10), 2887). For example, a compound of general formula I, in which R<sup>1</sup> signifies methyl or ethyl, can be transformed into a compound of formula VII by means of a concentrated caustic alkali such as caustic soda or caustic potash alone or in combination with an alcohol such as methanol, ethanol or propanol and at a temperature between room temperature and the reflux temperature of the reaction mixture. This can be treated with a semiconcentrated mineral acid such as hydrochloric acid or sulfuric acid.

The reaction of a compound of formula VIII with a compound of formula IX is preferably carried out in an inert solvent such as methylene chloride, dichloroethane, or ether with the addition of an acid binding agent, expediently a tertiary amine such as a



trialkylamine, e.g., triethylamine, at a temperature between -30°C and 40°C preferably at room temperature. The reaction of an indole of general formula XI with oxalyl chloride to form a compound of formula VIII takes place in a known manner in an inert solvent such as methylene chloride, diethyl ether or dimethylformamide and at a temperature between -20°C and the reflux temperature of the reaction mixture, preferably, 0°C. The resulting compound of formula VIII can be isolated as such or it can be reacted in situ with a compound of formula IX to form a compound of formula III.

The alkylation of 3,4-dibromomaleimide with a compound of formula XII is carried out in a known manner in the sense that one transforms 3,4-dibromomaleimide into the alkali metal derivative by means of a base such as sodium hydroxide or potassium hydroxide, sodium alcoholate or potassium alcoholate, sodium carbonate or potassium carbonate, or sodium hydride or potassium hydride in an inert solvent such as methanol, ethanol, ether, tetrahydrofuran, or dimethylformamide at a temperature between 0°C and the reflux temperature of the solvent used, then reacts the alkali metal derivative with an alkylating agent of formula XII.

The compounds of general formula I in accordance with the invention can contain asymmetric carbon atoms.

The subject of the invention is thus diastereomers, racemates, and the optically reactive forms of the compounds of general formula I in accordance with the invention. If diastereomers are produced in the synthesis of the compounds in accordance with the invention, these can be separated into the corresponding racemates by column chromatography.

The optically active compounds can be prepared from their racemic mixtures in accordance with known methods.

Basic or acidic racemic mixtures can be separated into their optically active forms via their diastereomeric salts. Tartaric acid, malic acid, camphoric acid, camphorsulfonic acid, dibenzoyltartaric acid, cinchonine, phenylethylamine, brucine, or quinine can be used for the separation of the racemates.

Neutral racemic mixtures can be chromatographically separated into the optically active forms using chiral phases.

Compounds of general formula I, in which  $R^4$  signifies hydrogen, have been described as protein-kinase inhibitors (EP-A 0328026).

They suppress cell proliferation and can be used in the treatment of immune diseases or organ transplants.

Surprisingly, it has now been found that compounds of general formula I, in which  $R^4$  has the significance additionally designated above, suppress the proliferation of stimulated human spleen cells much more strongly and selectively than compounds of formula I, which are known from the literature in which  $R^4$  signifies hydrogen. Thus, the compounds of general formula I that are claimed here are suitable in a special way for the treatment of immune-system diseases and in organ transplants.

Compounds of general formula I also suppress the degranulation of basophilic granulocytes and can therefore find application in the treatment of allergic diseases.

The superior action of the present compounds can be demonstrated by, for example, determining the suppression of the incorporation of thymidine into the DNA of stimulated human spleen cells.

The pyrroles of formula I and their salts can be used as medicinal agents, e.g., in the form of pharmaceutical preparations that can be administered orally, e.g., in the form

of tablets, dragees, hard capsules, soft capsules, solutions, emulsions or suspensions. They can also be administered rectally, e.g., in the form of suppositories or parenterally, e.g., in the form of injection solutions. In regard to the production of pharmaceutical preparations, these compounds can be processed using therapeutically inert inorganic and organic carriers. Examples of such carriers for tablets, dragees, and hard gelatin capsules are lactose, cornstarch, or derivatives of talcum, stearic acid or its salts. Suitable carriers for the production of solutions and syrups are water, polyols, sucrose, inverted sugar, and glucose. Suitable carriers for injection solutions are water, alcohols, polyols, glycerols, and vegetable oils. Suitable carriers for suppositories are vegetable oils or hardened oils, waxes, fats, and semiliquid polyols.

The pharmaceutical preparations can also contain preserving agents, solvents, stabilizing agents, wetting agents, emulsifying agents, sweeteners, dyes, taste-promoting agents, salts to change the osmotic pressure, buffers, coating agents, or antioxidants, as well as, optionally, other therapeutically active substances.

As additionally indicated above, the pyrroles of formula I and their salts can be used in the treatment or prophylaxis of diseases, especially inflammatory diseases or immunological diseases. The dose can vary over wide-ranges but generally lies in the range of about 5-500 mg/day in the case of oral administration in adults, although the latter value can be increased as necessary. The daily dose can be administered in the form of an individual dose or in several doses.

The following compounds are preferred within the context of the patent application:

- BV
1. 1-(3-(1-pyrrolidino)-2-hydroxypropyl)-3,4-bis-(3-indolyl)-maleimide; melting point 135°C.
  2. 1-(3-(1-pyrrolidino)-2-hydroxypropyl)-3,4-bis-(1-(3-(1-pyrrolidino)-2-hydroxypropyl)-3-indolyl)-maleimide; melting point 82°C.
  3. 1-(ethoxycarbonylmethyl)-3,4-bis-(-3-indolyl)-maleimide; melting point 224°C.
  4. 1-(ethoxycarbonylmethyl)-3,4-bis-(-1-(ethoxycarbonylmethyl)-3-indolyl)-maleimide; melting point 156°C.
  5. 1-(1-hydroxycyclohex-4-yl)-3,4-bis-(-3-indolyl)-maleimide; melting point 142°C (decomposition).

Mitogen-induced cell proliferation (PWM)

200  $\mu$ L of PBL cell suspension ( $2 \times 10^5$  PBL) are added by means of a pipette to flat-bottomed microtiter plates together with 0.2  $\mu$ g/mL of PWM (pokeweed mitogen, Boehringer Mannheim, Mannheim). After the addition of the substances to be tested, the mixture is incubated over a period of 48 h (37°C, 5% CO<sub>2</sub>, 95% relative humidity). 18 h prior to termination of the incubation process, radioactive thymidine is added and, after harvesting the cells, the incorporated radioactivity is measured. The IC<sub>50</sub> is calculated from these measurements as described above.

Mitogen-induced immunoglobulin synthesis by means of leukocytes (IgG)

2 x 10<sup>5</sup> PBL are incubated in 200 µl of complemented RPMI 1640 medium with 0.2 µ/mL of PWM in microtiter plates at 37°C, 5% CO<sub>2</sub>, and 95% relative humidity over a period of nine days. The supernatant culture liquor is then harvested and the concentration of human IgG is determined from this via an ELISA process.

Tumor growth inhibition test (TGI)

A chemically induced (methylcholanthrene A) mouse fibrosarcoma cell line is propagated at weekly intervals. For an in vitro test, the cells are washed twice, then adjusted to a cell density of 5 x 10<sup>4</sup> cells/mL in the aforementioned culture medium. 200 mL of this cell suspension are placed in the cavities of a microtiter plate and are incubated with the compounds to be tested over a period of 48 h at 37°C, 5% CO<sub>2</sub>, and 95% relative humidity. Three hours prior to the end of the incubation time, radioactive thymidine is added and, after harvesting, the quantity of incorporated radioactivity is determined. The evaluation of the experiment takes place as described above.

Results

In Table I, a summary is given of the IC<sub>50</sub> values for six examples from the patent application. Generally, cytotoxically acting compounds or cytolytic compounds suppress the allogene-induced proliferation, the mitogen-induced proliferation, and the spontaneous proliferation of eukaryotic [... noun(s) missing ...]

at comparable concentrations. It can be seen from Table I that, for semimaximum suppression of proliferation in the case of examples BV 5 and BV 85, completely different concentrations are required. However, it is particularly conspicuous that, for the semimaximum suppression of immunoglobulin synthesis, adequate concentrations are, to some extent, more than a factor of 100 times lower than those required for the suppression of spontaneous tumor cell proliferation.

Table I

Immune-system pharmacological in vitro action of trisubstituted pyrroles on human leukocytes and murine tumor cells. The  $IC_{50}$  values are given in  $\mu g/mL$ .

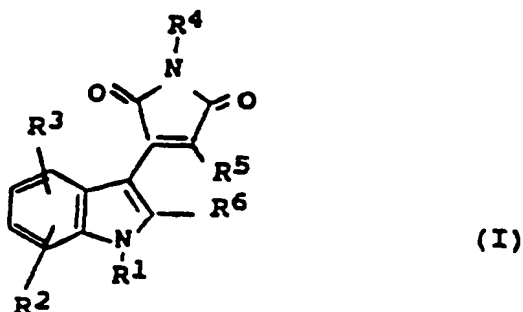
① Beispiel	MLR	PWM	TGI	IgG
BV 1.	2.0	3.4	6.1	0.34
BV 2.	> 10	7.3	> 10	< 0.1
BV 3.	7.1	6.3	5.2	0.49
BV 4.	10.0	8.5	> 10	> 10
BV 5.	0.66	0.57	5.1	n.d.
BV 85.	0.71	3.0	5.2	n.d.

MLR: mixed lymphocyte culture; PWM: pokeweed-mitogen-induced lymphocyte proliferation; TGI: tumor growth inhibition test; IgG: PWM-induced IgG-synthesis; n.d. not determined (for a description of the method, see the text).

Key: 1      Example

Patent Claims

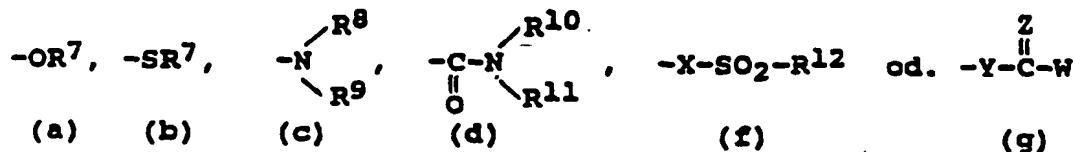
## 1. Compounds of formula I



in which R<sup>1</sup> signifies hydrogen, an acyl group, an optionally acylated carbohydrate residue, a saturated or unsaturated, straight-chained or branched unsubstituted C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> aliphatic residue, or a saturated or unsaturated, straight chain or branched C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> aliphatic residue that has been substituted once or several times,

whereby the substituents signify:

halogen, cyano, azido, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, carboxy, alkoxycarbonyl, amidino, isothiocyanato, dimethylphosphonyl, optionally substituted C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl, optionally substituted aryl, optionally substituted heteroaryl, or a group of the formulas



- $R^2$  and  $R^3$  can be the same or different and signify hydrogen, halogen, alkyl, hydroxy, methylenedioxy, alkoxy, aryloxy, haloalkyl, nitro, amino, acylamino, monoalkylamino, dialkylamino, acyloxy, carboxy, alkoxycarbonyl, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, arylalkoxy, aminocarbonyl, monoaminocarbonyl, diaminocarbonyl, or cyano;
- $R^4$  signifies a  $C_3$ - $C_7$  cycloalkyl residue that is optionally substituted by hydroxy groups or alkoxy groups, an optionally substituted aryl residue, an optionally substituted heteroaryl residue, cyano, amidino, aminocarbonylamino, a residue of the formula  $-OR^7$ , or  $-NR^8R^9$ , or has the same significance as  $R^1$  with the exception of the significance of hydrogen;
- $R^5$  signifies a carbocyclic or heterocyclic aromatic group;
- $R^6$  signifies hydrogen, alkyl, aryl, arylalkyl, hydroxyalkyl, haloalkyl, aminoalkyl, monoalkyl-aminoalkyl, dialkylaminoalkyl, acylaminoalkyl, alkylsulfonylaminoalkyl, arylsulfonylaminoalkyl, mercaptoalkyl, alkylthioalkyl, carboxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl, aminocarbonylalkyl, alkylthio or alkylsulfinyl;
- $R^7$  signifies hydrogen, a straight-chained or branched alkyl residue, an optionally substituted  $C_3$ - $C_7$  cycloalkyl residue, an arylalkyl residue, a



heteroarylalkyl residue, alkoxycarbonylalkyl, carboxyalkyl, acyl, thioalkyl, mercaptoalkyl, hydroxyalkyl, or alkoxyalkyl;

$R^8$  and  $R^9$  can be the same or different and signify hydrogen, alkyl, aryl, heteroaryl, or acyl or, together with the nitrogen, can form a saturated or unsaturated three-membered to seven-membered ring that can contain further heteroatoms and is optionally substituted;

$R^{10}$  and  $R^{11}$  can be the same or different and signify hydrogen, alkyl, aryl, or heteroaryl or, together with the nitrogen, can form a three-membered or seven-membered ring that is optionally substituted and that can contain further heteroatoms;

$R^{12}$  signifies alkyl or aryl;

X = NH or O

Y = NH or S

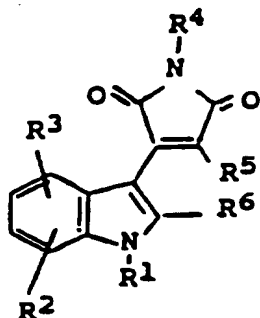
Z = NH, S, or O and

W = amino, alkylamino, dialkylamino, or alkylthio on the condition that

- a)  $R^4$  does not signify the methyl group if  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  and  $R^6$  signify hydrogen and  $R^5$  signifies 3-indolyl or (6-hydroxy)-3-indolyl or  $R^1$ ,  $R^2$ , and  $R^3$  signify hydrogen,  $R^6$  signifies methyl, and  $R^5$  signifies (2-methyl)-3-indolyl, and  $R^1$ ,  $R^2$ , and  $R^3$ , signify hydrogen,  $R^6$  signifies phenyl and  $R^5$  signifies (2-phenyl)-3-indolyl;

- b)  $R^4$  does not signify the benzyl group if  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  and  $R^6$  signify hydrogen and  $R^5$  signifies 3-indolyl, and
- c)  $R^3$  does not signify the benzyloxymethyl group,
- together with their pharmacologically innocuous salts.

2. Process for the preparation of compounds of formula I

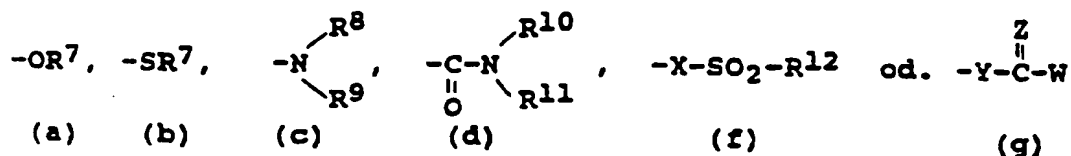


(I)

in which  $R^1$  signifies hydrogen, an acyl group, an optionally acylated carbohydrate residue, a saturated or unsaturated, straight-chained or branched unsubstituted  $C_1$ - $C_{10}$  aliphatic residue or a saturated or unsaturated straight-chained or branched  $C_1$ - $C_{10}$  aliphatic residue, substituted once or several times,

whereby the substituents signify:

halogen, cyano, azido, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, carboxy, alkoxycarbonyl, amidino, isothiocyanato, dimethylphosphonyl, optionally substituted  $C_3-C_7$  cycloalkyl, optionally substituted aryl, optionally substituted heteroaryl, or a group of the formulas



$R^2$  and  $R^3$  can be the same or different and signify hydrogen, halogen, alkyl, hydroxy, methylenedioxy, alkoxy, aryloxy, haloalkyl, nitro, amino, acylamino, monoalkylamino, dialkylamino, acyloxy, carboxy, alkoxycarbonyl, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, arylalkoxy, aminocarbonyl, monoaminocarbonyl, diaminocarbonyl, or cyano;

$R^4$  signifies a  $C_3-C_7$  cycloalkyl residue that is optionally substituted by hydroxy groups or alkoxy groups, an optionally substituted aryl residue, an optionally substituted heteroaryl residue, cyano, amidino, aminocarbonylamino, a residue of the formula  $-OR^7$ , or  $-NR^8R^9$ , or has the same significance as  $R^1$  with the exception of the significance of hydrogen;

- R<sup>5</sup> signifies a carbocyclic or heterocyclic aromatic group;
- R<sup>6</sup> signifies hydrogen, alkyl, aryl, arylalkyl, hydroxyalkyl, haloalkyl, aminoalkyl, monoalkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, acylaminoalkyl, alkylsulfonylaminoalkyl, arylsulfonylaminoalkyl, mercaptoalkyl, alkylthioalkyl, carboxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl, aminocarbonylalkyl, alkylthio or alkylsulfinyl;
- R<sup>7</sup> signifies hydrogen, a straight-chained or branched alkyl residue, an optionally substituted C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl residue, an arylalkyl residue, a heteroarylalkyl residue, alkoxycarbonylalkyl, carboxyalkyl, acyl, thioalkyl, mercaptoalkyl, hydroxyalkyl, or alkoxyalkyl;
- R<sup>8</sup> and R<sup>9</sup> can be the same or different and signify hydrogen, alkyl, aryl, heteroaryl, or acyl or, together with the nitrogen, can form a saturated or unsaturated three-membered to seven-membered ring that can contain further heteroatoms and is optionally substituted;
- R<sup>10</sup> and R<sup>11</sup> can be the same or different and signify hydrogen, alkyl, aryl, or heteroaryl or, together with the nitrogen, can form a three-membered or seven-membered

ring that is optionally substituted and which can contain further heteroatoms;

R<sup>12</sup> signifies alkyl or aryl;

X = NH or O

Y = NH, or S

Z = NH, S or O and

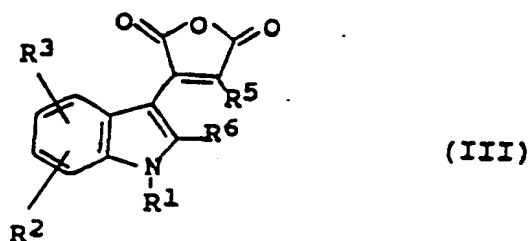
W = amino, alkylamino, dialkylamino, or alkylthio on the condition that

- a) R<sup>4</sup> does not signify the methyl group if R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> and R<sup>6</sup> signify hydrogen and R<sup>5</sup> signifies 3-indolyl or (6-hydroxy)-3-indolyl, or R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, and R<sup>3</sup> signify hydrogen, R<sup>6</sup> signifies methyl and R<sup>5</sup> signifies (2-methyl)-3-indolyl, and R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, and R<sup>3</sup> signify hydrogen, R<sup>6</sup> signifies phenyl, and R<sup>5</sup> signifies (2-phenyl)-3-indolyl;
- b) R<sup>4</sup> does not signify the benzyl group if R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, and R<sup>6</sup> signify hydrogen and R<sup>5</sup> signifies 3-indolyl, and
- c) R<sup>4</sup> does not signify the benzyloxymethyl group,

together with their pharmacologically innocuous salts, characterized by the feature that, in a known manner,

---

a) a compound of general formula III

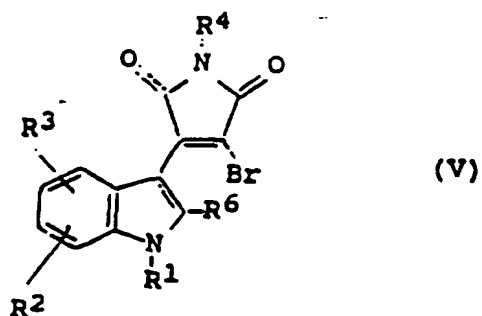


in which  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ , and  $R^6$  have the aforementioned significance is reacted with a compound of general formula IV or IVa,

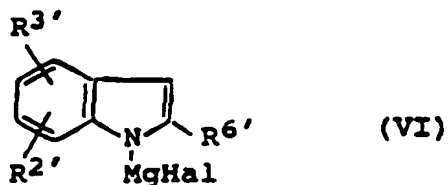
$R^4-NH_2$  (IV) or  $R^4-NH_3^+A^-$  (IVa)

in which  $R^4$  has the above significance and "A" signifies an acidic anion such as chloride, bromide, carbonate, sulfate, or acetate, or

b) a compound of general formula V



in which  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , and  $R^6$  have the aforementioned significance, is possibly reacted with a compound of general formula VI,



in which  $R^{2'}$ ,  $R^{3'}$ , and  $R^{6'}$  have the aforementioned significance and "hal" signifies a halogen, such as chlorine, bromine, or iodine, or

- c) a compound of general formula V is reacted with an alkali metal derivative of one of the aforementioned heterocyclic groups

then with the obtained compounds of formula I being optionally transformed into other compounds of formula I and, if desired, with the obtained compounds being transformed into pharmacologically innocuous salts.

3. Medicinal agents containing a compound in accordance with Claim 1 in addition to conventional carrier substances and auxiliary substances.

4. The use of compounds in accordance with Claim 1 for the

preparation of medicinal agents for the treatment of immune diseases or allergic diseases.



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☒ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☒ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**